College voor zorgverzekeringen

Eekholt 4
1112 XH Diemen

Postbus 320
1110 AH Diemen

(020) 797 85 55
(020) 797 85 00

info@cvz.nl
www.cvz.nl

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van	Uw kenmerk	Datum
		29 november 2012
Ons kenmerk	Behandeld door	Doorkiesnummer
ZA/2012134239	hr. dr. M. van der Graaff	(020) 797 88 92

Onderwerp
Advies alglucosidase alfa (Myozyme®) bij α-glucosidase deficientie (ziekte van Pompe)

Geachte mevrouw Schippers,

Het CVZ heeft een advies opgesteld over het al dan niet blijvend vergoeden via het basispakket van het medicijn alglucosidase alfa (Myozyme®) voor patiënten met de ziekte van Pompe.

Wij adviseren u naar aanleiding van onze beoordeling:
- de vergoeding van het geneesmiddel vooralsnog voort te zetten via het basispakket;
- een aparte financieringvorm in te stellen voor dure (wees)geneesmiddelen;
- de vergoeding van het genoemde geneesmiddel te zijner tijd over te hevelen naar de aparte financieringsvorm;
- met de fabrikanten te onderhandelen over kostenreductie van het geneesmiddel;
- met de behandelaren te bespreken hoe zij de kosten per QALY (voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar) kunnen verlagen door bv de dosering aan te passen;
- van belanghebbende partijen te eisen dat ze (Europees) onderzoek opzetten naar voorspellende factoren en start- en stopcriteria en dat ze een transparanter systeem organiseren voor het toepassen van start- en stopcriteria;
- te overwegen bij alle dure behandelingen een onafhankelijke commissie op te zetten die behandelende artsen adviseert bij het starten en het stoppen van de behandeling.

De beoordeling bestond uit een toetsing aan de vier pakketcriteria. Daarbij zijn wij geadviseerd door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) en de Advies Commissie Pakket (ACP). Onze bevindingen waren als volgt:
- *Noodzakelijkheid*. De grote ernst van de ziekte van Pompe en de hoge kosten per patiënt rechtvaardigt in beginsel behoud van het geneesmiddel in het basispakket.
- *Effectiviteit*. Enzymtherapie heeft een therapeutische meerwaarde boven best ondersteunende zorg.
- *Kosteneffectiviteit*. Bij patiënten met de klassieke vorm ligt de gemiddelde incrementele kosteneffectiviteitsratio tussen €0,3 en €0,9 miljoen per QALY afhankelijk van de dosering. Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de gemiddelde incrementele

kosteneffectiviteitsratio rond €15 miljoen per QALY. Dit wordt vooral bepaald door de hoge kosten van de geneesmiddelen en het relatief beperkte effect.
- *Uitvoerbaarheid.* De totale kosten bedragen circa €44 miljoen per jaar (gegevens 2010).

Belanghebbende partijen (o.a. patiënten, behandelend artsen, fabrikanten en zorgverzekeraars) meenden dat kosteneffectiviteit in dit geval geen argument zou kunnen en mogen zijn om de middelen uit te sluiten van het basispakket. Dit is afgelopen zomer in de nieuwsmedia uitvoerig aan de orde geweest. Verder vonden belanghebbende partijen dat er een gesprek nodig is over het beoordelingskader en over de prijsbepaling.

De Advies Commissie Pakket (ACP) ondersteunde het voorstel van het CVZ voor een bijzondere (financiële) regeling die een doeltreffende en doelmatige behandeling bevordert en ook een juiste selectie van patiënten. Tevens vindt de ACP dat er aanvullend onderzoek moet komen, evenals een bundeling/focus van expertise teneinde meer rendement uit de patiëntenregistraties te halen. De commissie bepleitte daarnaast gericht beleid op de ontwikkeling, de levering en de prijsstelling van weesgeneesmiddelen.

Wij beschouwen kosteneffectiviteit als een essentieel pakketcriterium om het op solidariteit gebaseerde zorgstelsel te handhaven. In deze specifieke situatie zien we onvoldoende reden om de ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel te vinden. Tegelijkertijd zien wij dat collectieve financiering de enige mogelijkheid is om deze weesgeneesmiddelen beschikbaar te houden voor de betreffende patiënten.
Daarom adviseren wij om, zoals boven vermeld, de behandeling onder voorwaarden te blijven bekostigen uit de collectieve middelen. Het volledige advies en de onderliggende stukken vindt u in de bijlagen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp,
voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:
- Advies alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Fabry' met daarbij de volgende bijlagen:
  - Reacties van geconsulteerde partijen en spontane reacties
  - Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport alglucosidase alfa (Myozyme®)
  - Feitelijk kostenbeslag alglucosidase alfa (Myozyme®)
  - Rapport uitkomstenonderzoek alglucosidase alfa (Myozyme®)

Rapport

Advies alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe'

Op basis van het herbeoordelingsrapport van de CFH

Op 29 11 2012 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

Uitgave	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
Volgnummer	2012035967
Afdeling	ZORG-ZA
Auteur	Dr. H. Schelleman

Inhoud:

pag.

1 Samenvatting

6 1. Inleiding

6 1.a. Aandoening

6 1.b. Aanleiding

7 1.c. Beoordelingskader

7 1.c.1. Pakketcriteria

7 1.c.2. Beoordelingsfasen

8 1.d. Leeswijzer

9 2. Relevante wet- en regelgeving

9 2.a. Te verzekeren risico's en prestaties

9 2.a.1. Geneeskundige zorg

9 2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk

10 3. Wetenschappelijke toetsing (assessment)

10 3.a. Noodzakelijkheid

10 3.a.1. Inleiding

10 3.a.2. Ziektelast

11 3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren

12 3.b. Effectiviteit

12 3.b.1. Inleiding

12 3.b.2. Resultaten en conclusies

14 3.c. Kosteneffectiviteit

14 3.c.1. Inleiding

14 3.c.2. Resultaten en conclusies

16 3.d. Uitvoerbaarheid

16 3.d.1. Inleiding

16 3.d.2. De elementen

18 4. Maatschappelijke toetsing (appraisal)

18 4.a. Noodzakelijkheid

18 4.b. Effectiviteit

19 4.c. Kosteneffectiviteit

22 4.d. Uitvoerbaarheid

25 5. Voorlopige conclusie CVZ

25 5.a. Conceptadvies van CVZ

26 5.b. Raadpleging

26 5.c. Advies van ACP aan CVZ

33 6. Advies van CVZ aan VWS

36 Literatuurlijst

Bijlage(n)

1. Reacties van geconsulteerde partijen en spontane reacties
2. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport alglucosidase alfa (Myozyme®)
3. Feitelijk kostenbeslag alglucosidase alfa (Myozyme®)
4. Rapport uitkomstenonderzoek alglucosidase alfa (Myozyme®)

Samenvatting

Aanleiding

De aanleiding voor dit rapport is de recente herbeoordeling door het CVZ van alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' na 4 jaar voorlopige opname op de Beleidsregel weesgeneesmiddelen. Deze beleidsregel bestaat niet meer en de gegevens van de herbeoordeling wenden wij nu aan voor pakketadvisering. Zodoende beoordelen wij in dit rapport of dit specialistische geneesmiddel blijft thuishoren in het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Aandoening

De ziekte van Pompe is een niet veel voorkomende, progressieve spierziekte en wordt veroorzaakt door een tekort aan α-glucosidase. Over het algemeen is er een omgekeerde correlatie tussen de ernst van de ziekte en de mate van α-glucosidase-activiteit: hoe minder α-glucosidase-activiteit een patiënt heeft, hoe groter de kans op een ernstige vorm van de ziekte.

Er zijn twee verschillende vormen van de ziekte van Pompe, namelijk de klassieke en de niet-klassieke vorm. Bij patiënten met de klassieke vorm is er bijna geen α-glucosidase activiteit. Zonder behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) overlijden deze patiënten over het algemeen tijdens het eerste levensjaar.

Bij de niet-klassieke vorm is de mate van α-glucosidase-activiteit variabel. In Nederland heeft 98% van de patiënten met de niet-klassieke vorm 10-20% van de normale α-glucosidase activiteit. Bij onbehandelde patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe is de mediane leeftijd bij overlijden 55 jaar (range: 23 tot 77 jaar).

Het doel van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) is het erfelijke tekort aan α-glucosidase aan te vullen, waardoor lysosomale glycogeenstapeling voorkomen of opgeheven wordt en de functie van hart- en skeletspieren herstelt of behouden blijft. In 2009 waren er 113 patiënten met de ziekte van Pompe. Van hen werden 9 patiënten met de klassieke vorm en 83 patiënten met de niet-klassieke behandeld met alglucosidase alfa (Myozyme®).

Toetsing aan de vier pakketcriteria

In dit rapport beoordeelt het CVZ het geneesmiddel alglucosidase alfa (Myozyme®) aan de hand van de vier pakketcriteria, 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'.

Beoordeling op het criterium noodzakelijkheid

Het CVZ is tot de volgende conclusies gekomen.
De ernst van de ziekte en de hoogte van de behandelkosten zouden in beginsel behoud van het geneesmiddel in het

basispakket kunnen rechtvaardigen.

De vormen van de ziekte van Pompe kennen ten eerste een gemiddelde tot zeer hoge ziektelast. De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe is zeer hoog, naar verwachting 0,90 of hoger. De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de niet-klassieke vorm is meestal lager. Deze varieert bij de typische vorm tussen 0,28 en 0,52 (afhankelijk van de mate van invaliditeit). Bij de 'niet-typische' infantiele vorm van de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe komt de ziektelast meer in de buurt van de ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm.

De behandelkosten zijn verder te hoog om door een individu te laten bekostigen. De gemiddelde kosten van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) zijn bij de klassieke vorm rond de €0,7 miljoen per patiënt per jaar en bij de niet-klassieke vorm rond de €0,4 miljoen per patiënt per jaar.

Beoordeling op het criterium effectiviteit

Ook de effectiviteit van het geneesmiddel zou eveneens behoud in het basispakket kunnen rechtvaardigen, maar de effectiviteit verschilt voor de vorm van de ziekte en per patiënt.

Vastgesteld is dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de best ondersteunende zorg bij patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is dus bewezen effectief bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe.

Bij patiënten met de klassieke vorm wijzen de resultaten van kortdurende studies op een langere levensduur en een verbetering van de cardiomyopathie. Ook leerde 25% van de patiënten zelfstandig te lopen. Bij de niet-klassieke vorm bleken het gemiddeld aantal meters dat een patiënt binnen 6 minuten kon lopen en de longfunctie licht toe te nemen. Het behandeleffect verschilt dus sterk tussen patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm. Bij de niet-klassieke vorm is het behandeleffect over het algemeen beperkt. Verder zijn er op individueel niveau grote verschillen in het behandeleffect.

Beoordeling op het criterium kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit van het geneesmiddel zou behoud in het basispakket voor behandeling van patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe kunnen rechtvaardigen, maar echter niet voor de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

Bij patiënten met de klassieke vorm ligt de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme®)

tussen €0,3 en €0,9 miljoen per QALY (voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar) afhankelijk van de dosering. Bij de klassieke vorm achten wij de kosten in verhouding tot de gezondheidsopbrengst acceptabel.

Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio rond €15 miljoen per QALY. Dat deze verhouding zeer ongunstig is, komt met name door de relatief beperkte effecten. In het zeer positieve scenario dat de behandelde patiënten even lang leven als de gemiddelde Nederlander is de kosteneffectiviteitsratio €2,6 miljoen per QALY. Op basis van beschikbare evidence is het CVZ van mening dat het geneesmiddel niet kosteneffectief is bij patiënten met de niet-klassieke vorm.

Beoordeling op het criterium uitvoerbaarheid

Op basis van het criterium uitvoerbaarheid vinden wij het verdedigbaar om de behandeling voor patiënten met de klassieke vorm te blijven vergoeden uit het basispakket, ondanks de onvoldoende onderbouwing van de doeltreffendheid van de hogere dosering. Echter, bij patiënten met de niet-klassieke vorm vinden wij het niet goed verdedigbaar om de vergoeding van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) uit het basispakket te continueren.

Dit is mede door de relatief hoge kosten van het geneesmiddel van €44 miljoen in 2010 en gegeven het feit dat het overgrote deel van deze kosten toegeschreven wordt aan de behandeling van patiënten met de niet-klassieke vorm. Maar vanwege de grote verschillen in behandeleffect tussen individuen met de niet-klassieke vorm, speelt de vraag of de gunstige gevallen dan niet tekort worden gedaan en hoe maatschappelijk aanvaardbaar dat is. Mogelijk zijn andere aanspraak- en bekostigingsmodellen voor dit geneesmiddel te overwegen.

Raadpleging

Belanghebbende partijen meenden onder andere dat kosteneffectiviteit in dit geval geen reden zou kunnen en mogen zijn om alglucosidase alfa (Myozyme®) uit te sluiten van het basispakket. Wij beschouwen kosteneffectiviteit echter als een essentieel pakketcriterium om solidariteit in de gezondheidszorg te kunnen blijven handhaven. In het regeerakkoord van 29 oktober 2012 staat in het hoofdstuk over zorg, onder het kop 'Stringenter pakketbeheer'(p.56) dat het criterium ('relatieve') kosteneffectiviteit wettelijk zal worden verankerd (www.kabinetsformatie2012.nl) In de specifieke situatie zien we onvoldoende reden om de ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel te vinden. Verder zou het tegen het huidige beleid van de minister van VWS en de Europese Unie ingaan om patiënten met een zeldzame aandoening een vergoeding te ontnemen waardoor hun lot kan

verbeteren. Verder gaven partijen aan dat het er grote verschillen zijn in het behandeleffect per individu. Ook wij hebben geconstateerd dat er een grote variatie is in het behandeleffect.

Advies van ACP aan CVZ

De adviescommissie pakket (ACP) heeft in haar vergadering van 21 september gesproken over de vraag of dit geneesmiddel nog langer uit de collectieve middelen vergoed moet worden. De commissie heeft als belangrijkste taak om de uitkomsten van de toets aan de pakketcriteria te beoordelen in maatschappelijk perspectief en daarover te adviseren aan de Raad van Bestuur van het CVZ.

De commissieleden denken verschillend over de vraag of de (ongunstige) kosteneffectiviteit hier een doorslaggevend criterium mag zijn. De commissie adviseert om de behandeling onder voorwaarden te blijven bekostigen uit de collectieve middelen. De commissie vindt het namelijk niet aanvaardbaar dat deze weesgeneesmiddelen voor individuele patiënten niet langer collectief gefinancierd worden waardoor een mogelijk levensreddende behandeling voor hen niet meer toegankelijk is. De commissie adviseert daarom een bijzondere (financiële) regeling. Deze regeling bevordert een doeltreffende en doelmatige behandeling, juiste selectie van patiënten, urgent onderzoek, de daarvoor noodzakelijke patiëntregistratie en de bundeling/focus van expertise. De commissie bepleit daarnaast gericht beleid op de ontwikkeling, levering en prijsstelling van weesgeneesmiddelen. Er is voor dit type problemen nu eenmaal meer maatwerk in beleid nodig. Dan wordt het beter mogelijk het individuele zorgbelang van mensen met zeldzame ziekten en het algemene publieke belang te verenigen.

Advies van CVZ aan VWS

Het geheel overziende, doet het CVZ de volgende aanbevelingen aan de minister van VWS.

- Stel een alternatieve financieringsvorm in, buiten het basispakket om, voor dure (wees)geneesmiddelen waarvoor een langjarige ervaring in de praktijk nodig is om de (kosten)effectiviteit vast te stellen. Dit maakt het mogelijk om bijvoorbeeld aan patiënten eisen te stellen, zoals participatie bij gegevensverzameling, die niet mogelijk zijn binnen het pakket. Als criteria voor aanwijzing kan men denken aan producten die meer dan €10.000 per patiënt per jaar kosten en/of meer dan €5 miljoen op jaarbasis aan macrokosten genereren, en bovendien toepassing vinden bij niet meer dan enkele honderden patiënten.
- Hevel alglucosidase alfa (Myozyme®) over vanuit het basispakket naar deze alternatieve financieringsvorm.
- Onderhandel met de fabrikant over kostenreductie van het

geneesmiddel. Dit vanwege de grote onzekerheid over de effectiviteit van het geneesmiddel op de lange termijn.

- Bespreek met de behandelaren de mogelijkheden om de cost/QALY te verlagen door strategieën als dose-ranging en aanpassing van de doseringsfrequentie.
- Daarbij raden wij aan om van belanghebbende partijen te eisen om:
    - (Europees) onderzoek op te zetten teneinde meer inzicht te krijgen in voorspellende factoren en in scherpere start- en stopcriteria;
    - een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria te organiseren; overweeg hierbij een onafhankelijke, deskundige commissie naar Belgisch model in te stellen.

Zolang een alternatieve financieringsvorm nog niet is uitgewerkt, raden wij aan om de vergoeding van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor patiënten met alle vormen van de ziekte van Pompe vooralsnog via het verzekerde pakket voort te zetten.

Het CVZ wil VWS verder het volgende in overweging geven.

- Zet bij dure behandelingen altijd een onafhankelijke commissie op die de beroepsgroep adviseert bij het starten en stoppen van de behandeling. Het CVZ is bereid om mee te denken over de daarbij te hanteren criteria.

1. Inleiding

1.a. Aandoening

De ziekte van Pompe is een niet veel voorkomende, progressieve spierziekte en wordt veroorzaakt door een tekort aan α-glucosidase. Over het algemeen is er een omgekeerde correlatie tussen de ernst van de ziekte en de mate van α-glucosidase activiteit.

Er zijn twee verschillende vormen van de ziekte van Pompe, namelijk de klassieke en de niet-klassieke vorm. Bij patiënten met de klassieke vorm is er bijna geen α-glucosidase activiteit. Bij de niet-klassieke vorm is de mate van enzymactiviteit variabel. In Nederland heeft 98% patiënten met de niet-klassieke vorm 10-20% van de normale α-glucosidase activiteit.

Het doel van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) is het erfelijke tekort aan α-glucosidase aan te vullen, waardoor lysosomale glycogeenstapeling voorkomen of opgeheven wordt en de functie van hart- en skeletspieren herstelt of behouden blijft. In 2009 waren er 113 patiënten met de ziekte van Pompe. Van hen werden 9 patiënten met de klassieke vorm en 83 patiënten met de niet-klassieke behandeld met alglucosidase alfa (Myozyme®).

1.b. Aanleiding

Beleidsregel

De aanleiding voor dit rapport is dat het CVZ uitsluitsel moet geven over de continuering van de voorlopige opname van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe', aanvankelijk in de beleidsregel weesgeneesmiddelen van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). De onafhankelijke Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft in het herbeoordelingsrapport geadviseerd over de farmacotherapeutische waarde[1], het feitelijk kostenbeslag[2] en het uitkomstenonderzoek[3]. Per 15 mei 2012 heeft de minster van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens in het herbeoordelingsrapport aangewend dienen te worden voor pakketadvisering in het kader van voorwaardelijke pakkettoelating. In het voorliggende rapport is beoordeeld of de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' gehandhaafd dan wel beperkt dient te worden, of dat het geneesmiddel van de te verzekeren prestaties dient te worden uitgesloten.

Advies CFH

Pakketadvisering

In de volgende paragrafen gaan we in op de procedurele stappen met betrekking tot dit advies.

1.c. Beoordelingskader

Geneesmiddelen vallen onder verschillende artikelen van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Voor alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' geldt dat het valt onder artikel 2.4 van het Besluit Zorgverzekering (Bzv), namelijk geneeskundige zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden.

Open omschrijving

De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg (artikel 2.4, Bzv) is open omschreven.

Dit betekent dat een zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

1.c.1. Pakketcriteria

Criteria voor uitsluiten van het pakket of beperken aanspraak

Aan de hand van de weging van vier pakketcriteria wordt bepaald of de aanspraak op een geneesmiddel, dat op zich voldoet aan bovenstaande wettelijke criteria, gehandhaafd dan wel beperkt dient te worden, of dat het geneesmiddel van de te verzekeren prestaties van de Zvw dient te worden uitgesloten. De vier pakketcriteria zijn: 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit' (dat overeenkomt met de wettelijke term 'stand van de wetenschap en de praktijk'), 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'.

1.c.2. Beoordelingsfasen

Wetenschappelijke toetsing (assessment)

Het CVZ is eerst gestart met de wetenschappelijke toetsing (assessment). Tijdens deze fase zijn zoveel mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens verzameld over de ziektelast, effectiviteit, kostenbeslag, kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing. Basis hiervoor is het dossier dat is ingediend voor de continuering van plaatsing op de beleidsregel van de NZa. Na het verzamelen van de gegevens,

CFH

heeft het CVZ de onafhankelijke CFH om advies gevraagd. De CFH heeft de ziektelast[1], therapeutische waarde[1], feitelijke kosten van alglucosidase alfa (Myozyme®)[2], kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing van alglucosidase alfa (Myozyme®) in de dagelijkse praktijk[3] beoordeeld. Vast onderdeel van de totstandkoming van het

Raadpleging belanghebbende partijen

herbeoordelingsrapport is een externe inhoudelijke raadpleging van belanghebbende partijen (o.a. fabrikant, beroepsgroep, patiëntenvereniging en zorgverzekeraar).

Maatschappelijke toetsing (appraisal)

Zodra de CFH haar definitieve advies heeft vastgesteld, wordt gestart met de maatschappelijke toetsing (appraisal) door de adviescommissie pakket (ACP). Vast onderdeel van de totstandkoming van het advies is een externe raadpleging van

Raadpleging

belanghebbende partijen (zie pagina 26). Na het verwerken

belanghebbende partijen

van de reacties van de belanghebbende partijen die tijdig zijn binnengekomen, wordt het conceptrapport voorgelegd aan de ACP met daarin een conceptadvies van het CVZ (pagina 25-26).

Advies ACP

De ACP baseert zijn advies op de conclusies van de CFH en de additionele relevante informatie die door het CVZ verzameld is in kader van de toetsing of toepassing van het geneesmiddel in het belang van de volksgezondheid is.[4] De ACP komt tot een advies door de vier pakketcriteria gezamenlijk te wegen (pagina 28-32).

Weging van alle pakketcriteria

Definitief advies CVZ

Op basis van de gegevens in dit rapport en het advies van de ACP brengt de Raad van bestuur van het CVZ ten slotte een definitief advies uit aan de minister van VWS.

1.d. Leeswijzer

Leeswijzer

Het rapport is als volgt opgebouwd. De relevante wet- en regelgeving is uitgeschreven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 wordt de wetenschappelijke toetsing samengevat (assessment). Hoofdstuk 4 beschrijft de maatschappelijke weging van de pakketcriteria in samenhang (appraisal). In hoofdstuk 5 staat de voorlopige conclusie van het CVZ, de bestuurlijke consultatie en het advies van de ACP. Het eindoordeel van het CVZ staat beschreven in hoofdstuk 6.

2. Relevante wet- en regelgeving

De vergoeding van geneesmiddelen is in de Zvw geregeld. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is een behandeling die onder verantwoordelijkheid van een medisch specialist plaatsvindt. In dit hoofdstuk volgt een uitleg van het wettelijk kader.

2.a. Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Bzv.

2.a.1. Geneeskundige zorg

Zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (artikel 2.4, lid 1, Bzv). Alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' valt onder de noemer 'zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden'.

2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd, geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Bzv. Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten[i].

[i] "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg" geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen

3. Wetenschappelijke toetsing (assessment)

Tijdens de assessment fase heeft de CFH zich uitgesproken over de ziektelast[1], effectiviteit[1], kostenbeslag[2], kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing[3]. Andere bestanddelen uit het assessment zijn door het CVZ in kaart gebracht. Dit geldt met name voor de informatie over de pakketcriteria 'noodzakelijkheid' en 'uitvoerbaarheid'.

Wetenschappelijke toetsing op t=4 (herbeoordeling)

De wetenschappelijke toetsing (assessment) is een herbeoordeling, want alglucosidase alfa (Myozyme®) is bij de indicatie 'ziekte van Pompe' al in 2007 (tijdstip 0 (t=0)) getoetst door de CFH voor voorlopige opname op de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Toen zijn echter niet alle vier pakketcriteria getoetst. De huidige toetsing beschrijft de stand van zaken vier jaar na toelating op de beleidsregel (t=4).

3.a. Noodzakelijkheid

3.a.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' wordt bekeken of de ziekte of benodigde zorg een claim op de solidariteit rechtvaardigt.[5] Bij de beoordeling van 'noodzakelijkheid' gaat het om twee verschillende aspecten. Op de eerste plaats gaat het om de ernst van de ziekte (de ziektelast). Bij het berekenen van de ziektelast wordt bekeken of de ernst van de ziekte een beroep op collectieve zorg rechtvaardigt. Op de tweede plaats gaat het om de noodzaak om een behandeling ook daadwerkelijk te verzekeren. Voor het bepalen of zorg noodzakelijk te verzekeren zorg is, wordt onderzocht of het maatschappelijk bezien nodig is of aangewezen is om een zorginterventie te verzekeren.[5]

3.a.2. Ziektelast

Klassieke (infantiele) vorm

De meest ernstige vorm van de ziekte is de klassieke (infantiele) vorm. Bij deze patiënten is er bijna geen α-glucosidase activiteit (<1% van de normale enzymactiviteit).[6] Door het gebrek aan enzymactiviteit treedt een zeer snel progressieve stapeling van glycogeen op met als gevolg een zeer snelle destructie van de skeletspieren (inclusief hart en longen).

Ernst van de ziekte

De klassieke vorm van de ziekte van Pompe gaat gepaard met hypertrofische cardiomyopathie, leververgroting, zwakheid en hypotonia. Indien een patiënt niet behandeld wordt, overlijdt de patiënt over het algemeen in het eerste levensjaar aan hartfalen of onvoldoende functioneren van de hartspieren.

Ziektelast klassieke vorm

De ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe is naar verwachting 0,90 of hoger.[1]

Niet-klassieke vorm

Bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe is er een spectrum van fenotypes. De leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert en de mate van ziekteprogressie varieert tussen patiënten. De meest ernstige vorm is de 'niet-typische' infantiele vorm (<1% van de normale enzymactiviteit; patiënten vertonen symptomen tijdens het eerste levensjaar). Deze vorm komt voor bij ~2% van de patiënten met de niet-klassieke vorm en bij het merendeel van deze groep patiënten is het hart aangedaan. Over het algemeen belanden deze patiënten al voor hun 18e in een rolstoel en/of zijn afhankelijk van beademingsapparatuur. Bij de andere patiënten met de niet-klassieke vorm is het hart meestal niet aangedaan. In Nederland heeft 98% van de patiënten met de niet-klassieke vorm 10 tot 20% van de normale enzymactiviteit.[7] Over het algemeen is er een omgekeerde correlatie tussen de ernst van de ziekte en de mate van α-glucosidase activiteit.[6]

Ernst van de ziekte

Vijftig procent van de patiënten met de niet-klassieke vorm is 38 jaar of ouder op het moment van de diagnose (range leeftijd: 1 tot 68 jaar).[7] Tien tot vijftien jaar na de diagnose is 50% van de patiënten afhankelijk van een rolstoel en/of beademing.[8] De mediane leeftijd bij overlijden is 55 jaar (range: 23 tot 77 jaar) en 27 jaar na de diagnose is 50% van de patiënten nog in leven.[7] In tegenstelling tot bij de klassieke vorm, is respiratoir falen de grootste doodoorzaak bij patiënten met de niet-klassieke vorm.

Ziektelast niet-klassieke vorm

De ziektelast bij patiënten met de niet-klassieke vorm varieert tussen 0,28 en 0,52 (afhankelijk van de mate van invaliditeit).[1] Bij de 'niet-typische' infantiele vorm is de ziektelast naar verwachting hoger en komt de waarde meer in de buurt van de ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm.

Conclusie ziektelast

De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe is zeer hoog, naar verwachting 0,90 of hoger. De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de niet-klassieke vorm varieert tussen 0,28 en 0,90 (afhankelijk van de mate van invaliditeit en de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart).

3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren

Zorgverzekering als een instrument

Alglucosidase alfa (Myozyme®) valt onder de te verzekeren prestaties 'geneeskundige zorg, zoals medisch specialisten plegen te bieden'. De kosten van een behandeling van ziekte van Pompe zijn over het algemeen structureel en niet voorzienbaar. Verder hebben patiënten verschillende co-morbiditeiten die ook zorgkosten teweeg brengen. Daarbij zijn er voor een individuele patiënt geen relevante besparingen die opwegen tegen de kosten van een behandeling (zoals bijvoorbeeld bij stoppen met roken interventies).

Kosten alglucosidase alfa

De apotheekinkoopprijs (AIP) van alglucosidase alfa (Myozyme®) per flacon is €556,50.[2] De gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe ligt rond €0,7 miljoen.[2] Dit bedrag is hoger dan verwacht, omdat 8 van de 9 kinderen werden behandeld met dosering van 40 mg/kg per week in plaats van de geregistreerde dosering van 20 mg/kg per twee weken. De gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt met de niet-klassieke vorm ligt rond €0,4 miljoen.[2]

Conclusie noodzakelijkheid

De gemiddelde kosten van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) ligt bij de klassieke vorm rond €0,7 miljoen per patiënt per jaar en bij de niet-klassieke vorm rond €0,4 miljoen per patiënt per jaar.

3.b. Effectiviteit

3.b.1. Inleiding

Stand van wetenschap en praktijk

Bij het pakketprincipe 'effectiviteit' wordt bekeken of het geneesmiddel doet wat er in de breedste zin van wordt verwacht.[5] Om te voldoen aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk' dient het te beoordelen geneesmiddel gelijkwaardig te zijn aan, of meerwaarde te hebben ten opzichte van, de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. We betrekken zowel de gunstige als de ongunstige effecten in deze afweging.[9] Wordt op basis van de beoordeelde gegevens de conclusie therapeutische 'gelijkwaarde' of 'meerwaarde' getrokken, dan betreft het zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Conclusie t=0: meerwaarde

De eindconclusie op t=0 was dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft, mede doordat dat alglucosidase alfa (Myozyme®) het eerste geneesmiddel dat beschikbaar kwam voor deze aandoening. Echter, bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe waren er onvoldoende gegevens om de effectiviteit te beoordelen. Alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de ziekte van Pompe voldeed op t=0 aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk[9]'.

In het farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport van de CFH[1] is beoordeeld of alglucosidase alfa (Myozyme®) nog steeds voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk[9]'.

3.b.2. Resultaten en conclusies

Gunstige effecten bij de klassieke vorm

Uit klinische studies en het uitkomstenonderzoek uitgevoerd door het Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC) heeft de CFH geconcludeerd dat de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe wijzen op een verlenging van de overleving. Na 36

maanden behandelen was 49% van de behandelde patiënten en 2% van de onbehandelde patiënten nog in leven. De gemiddelde overlevingswinst is circa 2 jaar na 36 maanden behandelen. Verder was er een sterke verbetering van de cardiomyopathie en bij een kwart van de patiënten ontwikkelde de motoriek zich dusdanig dat deze patiënten zelfstandig konden lopen. Uit de gegevens van het uitkomstenonderzoek bleek dat 8 van de 9 patiënten in Nederland werden behandeld met dosering van 40 mg/kg per week in plaats van de geregistreerde van 20 mg/kg per 2 weken.

Gunstige effecten bij de niet-klassieke vorm

Bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe zijn de resultaten van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) over het algemeen beperkt. In de 'randomized clinical trial' (RCT) nam na 78 weken behandelen het gemiddeld aantal meters dat binnen 6 minuten afgelegd werd toe van 332±127[ii] naar 358±141 meter (gemiddelde verschil = 25 meters (95% BI: 10 tot 40)).[10] Bij onbehandelde patiënten bleef het afgelegde aantal meters stabiel (gemiddelde verschil = -3 meter (95% BI: -24 tot 18)). Verder nam de gemiddelde geforceerde vitale capaciteit (FVC; een maat voor de longfunctie) bij behandelde patiënten toe van 55,4%±14,4% naar 56,7%±16,3% (gemiddeld verschil = 1,2% (95% BI: -0,2 tot 2,6)) en bij onbehandelde patiënten af van 53,0%±15,7% naar 50,7%±14,9% (gemiddelde verschil -2,2% (95% BI: -4,1 tot -0,3)). De kwaliteit van leven voor de start van de studie en aan het einde studie veranderde niet bij behandelde en onbehandelde patiënten. Verder suggereerden de geëxtrapoleerde data van het Nederlandse uitkomstenonderzoek dat patiënten met de niet-klassieke vorm die behandeld worden met alglucosidase alfa (Myozyme®) gemiddeld 0,25 jaar langer leven dan onbehandelde patiënten bij een tijdshorizon van 15 jaar (of te wel na maximaal 15 jaar behandelen).

Ongunstige effecten

Over het algemeen wordt de behandeling goed verdragen al hoewel enkele patiënten een sterke overgevoeligheid voor alglucosidase alfa (Myozyme®) ontwikkelden. Het geven van een hogere doseringen kan gepaard gaan met meer bijwerkingen.

Vergelijking tussen t=0 en t=4

Op tijdstip (t)=0 concludeerde de CFH dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde had bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe, maar dat de effectiviteit bij de niet-klassieke vorm onvoldoende was aangetoond. De primaire uitkomstmaat voor de klassieke vorm op t=0 was overleving en voor de niet-klassieke vorm was het

---

[ii] ± standaard deviatie

spierkracht, spierfunctie en longfunctie. Deze uitkomstmaten komen overeen met de uitkomstmaten op t=4. Op t=4 zijn meer studies beschikbaar waaronder een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek voor de niet-klassieke vorm van de ziekte. Voor de klassieke vorm van de ziekte tonen nieuwe studiegegevens dat de effecten langdurig aanhouden, maar ook dat het merendeel van de patiënten uiteindelijk afhankelijk wordt van de beademing en de motorische ontwikkelingsmijlpaal 'lopen' nooit bereikt. De resultaten voor de niet-klassieke vorm van de ziekte tonen trends tot verbetering, maar de klinische relevantie van de resultaten is onduidelijk. Er zijn aanwijzingen dat er een geringe levensverlenging optreedt. In de RCT en in de Nederlandse dagelijkse praktijk was geen verbetering op de uitkomstmaat kwaliteit van leven gevonden.

Eindconclusie effectiviteit

Bij de behandeling van de ziekte van Pompe heeft alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

3.c. Kosteneffectiviteit

3.c.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe 'kosteneffectiviteit' wordt bekeken of de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel is.[5] De kosteneffectiviteit van een geneesmiddel is de efficiëntie van het gebruik van een geneesmiddel bij een specifieke indicatie, in een bepaald doseringsschema, in een specifieke patiëntenpopulatie in vergelijking tot de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling op dat moment.[11] In het rapport uitkomstenonderzoek van de CFH[5] is bepaald of de kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa (Myozyme®) valide is vastgesteld.[12] De CFH beoordeeld dus niet of de kosteneffectiviteitsratio van een geneesmiddel acceptabel of te hoog is.

3.c.2. Resultaten en conclusies

Doel

Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie 'ziekte van Pompe' de kosteneffectiviteit en de doeltreffende toepassing[iii] van alglucosidase alfa (Myozyme®) in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk vast te stellen.

Opzet uitkomsten-onderzoek

Het Erasmus MC heeft een patiëntregistratie opgezet. In deze registratie werden 139 patiënten met de ziekte van Pompe (klassieke en niet-klassieke vorm) geïncludeerd. Patiënten die in aanmerking kwamen voor behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) hadden een geforceerde vitale capaciteit van

[iii] Er is sprake van een doeltreffende toepassing wanneer het gebruik van een geneesmiddel bij een omschreven groep patiënten aantoonbaar een therapeutische waarde heeft die groter is dan die van reeds beschikbare behandelmogelijkheden.

<80%[iv] en/of verminderde spierkracht.
Het effect van alglucosidase alfa (Myozyme®) werd vergeleken met best ondersteunende zorg.

16 Kinderen met de klassieke vorm

Sinds 1999 zijn gegevens van 16 patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe verzameld. Twee patiënten daarvan werden niet behandeld met alglucosidase alfa (Myozyme®) en de gegevens van twee patiënten werden niet geïncludeerd in de statistische analyse.

In 2011: 75% van de patiënten in leven

Van de 12 patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe waren in 2011 9 patiënten (75%) nog in leven. De oudste patiënt was 12,6 jaar. De 3 patiënten (25%) die overleden, stierven toen ze 8 maanden, 4 jaar en 4 jaar oud waren.

Hogere dosering

Acht van de 9 patiënten (89%) werden behandeld met dosering van 40 mg/kg per week in plaats van de geregistreerde dosering van 20 mg/kg per 2 weken. Het is onduidelijk op basis van welke klinische gegevens besloten is om tot een behandeling met de hogere dosering over te gaan en of er pogingen zijn gedaan om de dosis weer omlaag te brengen. Mede daardoor concludeerde de CFH dat de doeltreffendheid van de hogere dosering van alglucosidase alfa (Myozyme®) vooralsnog onvoldoende onderbouwd is.

Kosten/QALY bij de klassieke vorm

De kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme®) ligt rond €0,3 miljoen per 'quality adjusted life year' (QALY) als de geregistreerde dosering wordt toegediend en rond €0,9 miljoen per QALY als patiënten behandeld worden met een dosering van 40 mg/kg per week.

18 Kinderen met de niet-klassieke vorm

100 Volwassenen met de niet-klassieke vorm

In Nederland zijn 18 patiënten met de niet-klassieke vorm gediagnosticeerd in hun kindertijd. Vijf van deze patiënten werden niet behandeld, omdat hun symptomen te licht waren of doordat de patiënt al overleden was voordat het geneesmiddel beschikbaar kwam. Verder zijn in Nederland 100 volwassen patiënten gediagnosticeerd. Van de 100 patiënten zijn 85 patiënten (85%) begonnen met de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®). Verder verwachtte de behandelend artsen dat 6 patiënten (6%) binnenkort met de behandeling zouden starten. Alle patiënten met de niet-klassieke vorm werden behandeld met de geregistreerde dosering. In de statistische analyse werden de gegevens van 71 volwassen patiënten (50% van de patiënten was 40 jaar en ouder) geïncludeerd.

[iv] Bij een geforceerde vitale capaciteit van 80% wordt de longfunctie als abnormaal beschouwd; bij capaciteit van 50% wordt een patiënt over het algemeen verwezen naar de thuisbeademingsteam; bij capaciteit van 30-40% wordt nachtelijke thuisbeademing vaak noodzakelijk; bij capaciteit van 15-20% wordt patiënt grotendeels of volledig afhankelijk van beademing.

In 2011: 94% van de patiënten in leven

In 2011 waren 4 van de 71 volwassen patiënten (6%) overleden. De patiënten stierven op een leeftijd van 55, 55, 61 en 77 jaar nadat ze 2 tot 33 maanden behandeld waren.

Overlevingswinst = 0,25 jaar na 15 jaar

De geëxtrapoleerde data van het uitkomstenonderzoek suggereerden dat patiënten met de niet-klassieke vorm die behandeld worden met alglucosidase alfa (Myozyme®) gemiddeld 0,25 jaar langer leven dan onbehandelde patiënten bij een tijdshorizon van 15 jaar en gemiddeld 1,6 jaar bij een tijdshorizon van 40 jaar.

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven van 72 onbehandelde patiënten was gelijk aan die van de 73 behandelde patiënten.

Kosten/QALY bij de niet-klassieke vorm

Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio rond €15 miljoen per QALY. Variatie in ziekteduur en leeftijd zorgde voor een grote spreiding, namelijk van €8 miljoen tot €39 miljoen per QALY. In de best-case scenario (behandelde patiënten leven even lang als de gemiddelde Nederlander) was de kosteneffectiviteitsratio €2,6 miljoen per QALY en in de worst-case scenario €33 miljoen per QALY. Kinderen met de niet-klassieke vorm zijn niet in deze berekening meegenomen.

Eindconclusie kosteneffectiviteit

Het oordeel van de CFH is dat het uitkomstenonderzoek voldoende onderbouwing biedt voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit en doelmatigheid.

3.d. Uitvoerbaarheid

3.d.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe 'uitvoerbaarheid' wordt bekeken of het nu of later haalbaar en houdbaar is om een geneesmiddel te verwijderen uit het verzekerde pakket, dan wel de aanspraak te beperken. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: draagvlak, gevolgen voor zorgconsumptie, organisatie van de zorg, juridische problemen en budgetimpact.

3.d.2. De elementen

Consultatie belanghebbende partijen

De partijen die geconsulteerd zijn tijdens het CFH traject (beroepsgroep, patiëntenvereniging en fabrikant) waren het eens met de conclusie van de CFH dat de behandeling van ziekte van Pompe alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Organisatie van de zorg	Indien besloten wordt om de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) te beperken, dan is er geen organisatorische aanpassingen bij zorgaanbieders nodig. Ook zal de bekostiging niet aangepast moet worden, aangezien de behandeling geen (essentieel) onderdeel is van een DBC. Er dient wel een aanpassing van het Bzv plaats te vinden indien besloten wordt om de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) te beperken.
Indicatie en administratie	Verder verwacht het CVZ dat bij zorgverzekeraars extra administratieve belasting zal optreden. Indien nodig, kan de minister kiezen voor een overgangstermijn ('uitsluipregeling') voor patiënten die op dit moment behandeld worden met alglucosidase alfa (Myozyme®).
Gevolgen voor zorgconsumptie	Indien de aanspraak beperkt wordt, dan verwacht het CVZ dat er bij een kleine groep patiënten substitutie van de zorg plaats zal vinden. In de richtlijn van Kishnani et al. wordt namelijk geen onderscheid gemaakt tussen infantiele patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm.[6] Aangezien het moeilijk is tijdens het eerste levensjaar om een onderscheid te maken tussen patiënten met de niet-klassieke en klassieke vorm, is het waarschijnlijk dat alle infantiele patiënten de diagnose klassieke vorm van de ziekte van Pompe krijgen.
Budgetimpact	In 2009 (ijkjaar) was de omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe' €36 miljoen en in 2010 €44 miljoen.[2] Het ligt niet in de lijn der verwachtingen dat de budgetimpact in de toekomst (sterk) zal dalen. De behandelaren hebben bijvoorbeeld al aangegeven dat zij verwachten dat 6 patiënten met de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) zullen gaan starten. Daarbij was in het Nederlandse uitkomstenonderzoek de gemiddelde ziekteduur 8 jaar, terwijl de mediane ziekteduur 27 jaar is bij onbehandelde patiënten.[7] Oftewel de verwachte gemiddelde behandelduur op basis van de bovenstaande data is 19 jaar. De totale maatschappelijke zorgkosten van de behandeling van onbehandelde patiënten met de ziekte van Pompe zijn niet bekend.
Eindconclusie uitvoerbaarheid	**De verwachting is dat, indien de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) wordt beperkt, er geen onoverkomelijke organisatorische en juridische problemen of grote gevolgen voor de zorgconsumptie zullen ontstaan. In 2010 was de omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) in Nederland €44 miljoen. Het ligt niet in de lijn der verwachtingen dat de budgetimpact in de toekomst (sterk) zal dalen.**

4. Maatschappelijke toetsing (appraisal)

Gewogen oordeel

De wetenschappelijke toetsing (assessment) heeft duidelijke uitspraken over de ziektelast, effectiviteit, kostenbeslag en kosteneffectiviteit opgeleverd. In dit hoofdstuk geeft het CVZ een gewogen oordeel over alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe', door de vier pakketcriteria in samenhang te interpreteren met toevoeging van maatschappelijke gezichtspunten en met in achtneming van door relevante partijen ingebrachte standpunten.

4.a. Noodzakelijkheid

Op basis van de hoogte van de ziektelast en de hoge individuele kosten die niet door een individu kunnen worden bekostigd, rechtvaardigt de ziekte in beginsel een claim op de solidariteit. Daar valt vanuit andere gezichtspunten weinig aan toe te voegen.

Conclusie noodzakelijkheid

De ziekte rechtvaardigt in beginsel een claim op de solidariteit.

4.b. Effectiviteit

Bewezen effectief

De conclusie van de CFH was dat alglucosidase alfa (Myozyme®) bewezen effectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten met de ziekte van Pompe.

Beperkt effect bij de niet-klassieke vorm

Het behandeleffect bij patiënten met de niet-klassieke vorm is echter over het algemeen beperkt. Bij de consultatie van het conceptadvies heeft Genzyme in zijn reactie aangegeven dat in dit rapport de therapeutische meerwaarde bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe ten onrechte wordt afgezwakt. Het CVZ is het niet eens met deze stelling. Tijdens de assessment fase heeft de CFH op basis van de principes van 'evidence based medicine' (EBM) de conclusie getrokken dat het behandeleffect beperkt is bij patiënten met de niet-klassieke vorm. Een essentieel uitgangspunt van EBM is dat sterke evidence zoals klinisch gerandomiseerd onderzoek in principe zwakkere evidence (bv. expert opinions) verdringt. Het Erasmus MC geeft verder aan dat het zeer bijzonder is dat zo kort na de introductie van dit middel al zeer belangrijke effecten bij volwassen patiënten konden worden aangetoond, zoals verlenging van overleving. De Vereniging Spierziekte Nederland (VSN) draagt verder aan dat het behandeleffecten bij patiënten met de niet-klassieke vorm in veel gevallen groot zijn, maar dat er grote verschillen zijn in het behandeleffect per individu (heterogeniteit). Waar de ene patiënt een snel en opzienbarend herstel liet zien, beperkte het effect bij een andere patiënt tot het feit dat er geen verder achteruitgang optrad. Ook wij hebben geconstateerd dat er een grote variatie is in het behandeleffect. Net als bij de klassieke vorm, kennen

Behandeleffect verschilt per individu

wij de succesverhalen over het effect van alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de niet-klassieke vorm na een kortdurende (<3 jaar) behandeling. Zo is er bijvoorbeeld het verhaal van een 64-jarige man die voor de start van de behandeling 24 uur per dag afhankelijk was van de beademingsapparatuur en alleen kleine bewegingen met zijn nek en handen kon maken, terwijl 18 maanden na de start van de behandeling hij nog maar 10-12 uur afhankelijk was van de beademingsapparatuur en 50 meter met behulp van een Zimmer frame kon lopen.[13] Verder kon in een studie met 10 rolstoelgebonden patiënten na maximaal 2,5 jaar behandelen 1 patiënt opstaan uit zijn of haar rolstoel.[14] Echter, de overgrote meerderheid van deze patiënten reageerden niet zo goed op de behandeling. Zij konden hun verloren gegane motorische vaardigheden niet herwinnen.[14] Deze data suggereren, net als de uitkomstverschillen in de wetenschappelijke studies, dat het om weinig patiënten gaat bij wie het behandeleffect zeer groot is.

Onbeantwoorde vraag

De tot op heden onbeantwoorde vraag is wie de patiënten zijn die goed reageren op de behandeling. Reageren bijvoorbeeld patiënten met zeer lage enzymactiviteit beter op de behandeling dan patiënten met een lage enzymactiviteit? Ook het Erasmus MC vindt de vraag wie de patiënten zijn die het meeste baat hebben bij de behandeling belangrijk. Met deze vraag zijn de behandelaren volop bezig middels onderzoek naar prognostische factoren ten aanzien van de behandeluitkomst. Het Erasmus MC verwacht dat de toekomstige resultaten van dit onderzoek zullen bijdragen aan de (door)ontwikkeling van start- en stopcriteria bij de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®). Het CVZ acht dit onderzoek zeer belangrijk, omdat deze kennis in de toekomst kan bijdragen aan het effectiever inzetten van het geneesmiddel. Wij vinden het verder belangrijk dat men bestudeerd of men met andere methodiek van onderzoeken beter kan onderzoeken of een patiënt baat heeft bij de behandeling. Verder is het van belang dat samen wordt gewerkt binnen Nederland (bv. Nationaal Plan Zeldzame Ziekten) en Europa (EUCERD) om voldoende schaalgrootte te behalen voor onderzoek naar prognostische factoren en het effect van het toepassen van nieuwe start- en stopcriteria.

Conclusie effectiviteit

Bij de ziekte van Pompe is alglucosidase alfa (Myozyme®) effectiever dan alternatieve behandelingen. Het behandeleffect bij patiënten met de niet-klassieke vorm is echter over het algemeen beperkt. Op individueel niveau zijn er grote verschillen in het behandeleffect.

4.c. Kosteneffectiviteit

Het CVZ is van mening dat kosteneffectiviteit een belangrijke rol moet spelen om het basispakket in de toekomst in stand te

kunnen houden.[15] Meerdere partijen vinden echter dat de juridische randvoorwaarden voor het operationalisering van een uitstroomadvies op basis van kosteneffectiviteit ontbreken. Het is naar ons oordeel aan de minister om te besluiten of een geneesmiddel als onderdeel van de geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden wel of niet uitstroomt. Zoals uit de toelichting op het Bzv blijkt, speelt de toets aan alle de vier pakketcriteria (incl. kosteneffectiviteit) een doorslaggevende rol bij het verwijderen uit of toelaten van een zorgvorm in het te verzekeren pakket. Aanvullende wetstechnische voorziening achten wij daarom niet nodig.

Juridische randvoorwaarden bij pakketcriterium kosteneffectiviteit

Kosten per QALY

Op basis van de gegevens van het uitkomstenonderzoek dat door het Erasmus MC is verricht, ligt de kosteneffectiviteits-ratio van alglucosidase alfa (Myozyme®) versus best ondersteunende zorg bij patiënten met de klassieke vorm tussen €0,3 miljoen en €0,9 miljoen per QALY (afhankelijk van de dosering) en bij patiënten met de niet-klassieke vorm rond €15 miljoen per QALY. Bij de klassieke vorm ligt de waarde dus 4 tot 11 keer zo hoog als door de Raad voor de Volksgezondheid voorgestelde grens van €80.000 en bij de niet-klassieke vorm ~180 keer zo hoog. Er zijn een aantal criteria die een ongunstige verhouding tussen de kosten en baten meer acceptabel maakt, namelijk de ziektelast[v], de zeldzaamheid van de ziekte[vi] en de risico's voor de gezondheid[vii]. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is een weesgeneesmiddel voor een relatief klein aantal patiënten (prevalentie < 1:50.000). Dit kan een argument zijn om de kosteneffectiviteitsdrempel te verhogen.[12] In een rapport van de "National Health Services Wales" staat dat gesuggereerd is om bij zo'n kleine patiëntengroep geneesmiddelen met kosteneffectiviteitsratio's tussen £0,2 miljoen en £0,3 miljoen per QALY (of te wel tussen €0,25 en €0,37 miljoen per QALY) te vergoeden.[16] Indien het criterium van €0,25 en €0,37 miljoen per QALY wordt aangehouden, dan is de verhouding tussen de kosten en baten acceptabel voor de klassieke vorm als de geregistreerde dosering wordt toegediend. De kosteneffectiviteitsratio van €15 miljoen per QALY (range: €2,6 tot 33 miljoen per QALY) ligt echter ver buiten enig voorgestelde Nederlandse of buitenlandse grenswaarde.

Criteria die een ongunstige kosteneffectiviteit-ratio meer acceptabel maken

Criteria die een ongunstige

Andere criteria maken een ongunstige verhouding tussen de kosten en baten minder acceptabel. Deze criteria zijn de

---

[v] De maatschappelijk zal eerder hoge kosten per QALY voor patiënten met een hoge ziektelast accepteren dan voor patiënten met een lage ziektelast.

[vi] Wanneer een patiëntengroep klein is, zal de omzet van geneesmiddelen voor deze groep laag zijn. Dit betekent dat farmaceuten hun ontwikkelkosten moeilijk kunnen terugverdienen en een hogere prijs berekenen voor een weesgeneesmiddel. De overheid moet er echter voor zorgen dat patiënten niet de dupe worden van het feit dat zij een aandoening, ziekte of handicap hebben die sporadisch voorkomt.

[vii] Wanneer een patiënt bij een verwaarlozing van zijn ziekte een gevaar kan gaan vormen voor zichzelf of zijn omgeving, kan het wegnemen van financiële obstakels zinvol zijn.

kosteneffectiviteit-ratio minder acceptabel maken

onzekerheid over de doeltreffendheid van de interventie[viii], de grote invloed van de patiënt op dosering[ix] en de budgetimpact.[12] De CFH heeft geconcludeerd dat de doeltreffendheid van toediening van 20 mg alglucosidase alfa (Myozyme®) per kg per 2 weken bij patiënten met de ziekte van Pompe voldoende onderbouwd is. Echter, 8 van de 9 patiënten met de klassieke vorm werden in Nederland behandeld met een hogere dosering. De doeltreffendheid van deze dosering is vooralsnog onvoldoende onderbouwd. In een Engelse richtlijn wordt een dosering van 20 mg/kg per week gedurende de eerste 12 weken aanbevolen.[17] Nederland is dus niet het enige land waar een hogere dosering wordt gegeven aan patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe. De hoogste dosering die in Nederland continu gegeven wordt, is echter wel het dubbele van wat in Engeland tijdelijk aanbevolen wordt.

Grenswaarde

Met name het argument dat de ziekte van Pompe een ernstige weesziekte is met een lage prevalentie heeft een grote rol gespeeld bij het bepalen of de behandeling van alglucosidase alfa (Myozyme®) kosteneffectief is. Dit is in overeenstemming met het bezwaar van verschillende partijen die vinden dat de conventionele grenswaarde van €80.000 niet mag worden toegepast bij dit weesgeneesmiddel. Dit is ook in lijn met ons advies over stringent pakketbeheer[18] waarin wij hebben aangegeven dat wij de grens van €80.000 als algemeen richtsnoer volgen. Het CVZ is dus geen voorstander is van één harde ondoorlaatbare grens die voor alle zorgvormen zou moeten gelden.

Kosteneffectiviteit bij weesgeneesmiddelen

Ondanks dat wij een niet-conventionele grenswaarde aanhielden in ons conceptadvies zijn verschillende partijen, waaronder Nefarma, BioFarmind en Zorgverzekeraars Nederland (ZN), van mening dat het pakketcriterium kosteneffectiviteit niet onverkort toegepast moet worden bij dit en andere weesgeneesmiddelen. Door het kleine aantal (behandelde) patiënten, de heterogeniteit van het ziektebeeld en de relatief korte onderzoeksduur is er namelijk een grote spreiding rond de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) en NFU pleiten in dit verband voor Europese samenwerking om via pooling beter gegevens over de kosteneffectiviteit te verzamelen. Het CVZ steunt die suggestie en deelt de onzekerheden. Wij willen daarbij wel de kanttekening maken dat de (geprognosticeerde) resultaten wel veel gunstiger moeten uitvallen, wil het geneesmiddel bij de niet-klassieke patiënten binnen enigszins acceptabele bandbreedtes komen. Zelfs in het meest gunstige scenario waarin de behandelde

---

[viii] Wanneer er grote onzekerheid bestaat over voorschrijven van de interventie buiten vastgestelde diagnose (een lage doeltreffendheid).
[ix] Voor middelen waarbij de eigen invloed van de patiënt op dosering van de behandeling groot is, ligt het vergoeden van een geneesmiddel niet voor de hand.

patiënten even lang leven als de gemiddelde Nederlander is de kosteneffectiviteitsratio €2,6 miljoen per QALY. Verder zijn wij van mening dat het niet toepassen van het pakketcriterium ten onrechte de kans op vergoeding van de behandeling van weesziekten uit het basispakket zou bevoordelen.

Traject voorlopige toelating bij weesgeneesmiddelen

De bovenstaande opmerkingen van partijen roepen echter wel vragen op of dergelijke weesgeneesmiddelen wel in het traject van voorlopige toelating met een herbeoordeling na 4 jaar passen. Een mogelijke optie is, zoals gesuggereerd door andere partijen, om al op tijdstip 0 prijsafspraken te maken als dan al bekend is dat de kosteneffectiviteitsratio van een geneesmiddel ongunstig is en het niet waarschijnlijk is dat dit door meer data snel zal veranderen. Een andere optie is een afzonderlijke financiering buiten het regiem van de Zvw (bv. onderzoek à la academische component). Daarmee zou een aantal problemen rond behandeling en onderzoek opgelost worden die zonder een dergelijke verbijzondering maar blijft voortbestaan.

Afzonderlijke financiering weesgeneesmiddelen

Eindconclusie kosteneffectiviteit

De verhouding tussen de kosten en baten is derhalve naar ons oordeel acceptabel voor de klassieke vorm. We begrijpen de door de partijen ingebrachte bezwaren, maar zijn echter van mening dat de verhouding tussen kosten en baten bij patiënten met de niet-klassieke vorm op basis van de beschikbare evidence niet te rechtvaardigen is.

4.d. Uitvoerbaarheid

Ethiek

Het conceptadvies van het CVZ om de behandeling niet meer te vergoeden bij (nieuwe) patiënten met de niet-klassieke vorm heeft begrijpelijk geleid tot grote verontwaardiging en ernstige bezorgdheid. Aan de ene kant van het spectrum kan worden gesteld dat een bewezen effectieve therapie te allen tijde beschikbaar moet zijn voor patiënten, letterlijk coute que coute. Daar staat tegenover dat dit, uitgaande van een eindig budget voor gezondheidzorg, gezondheidswinsten voor anderen beperkt. Dus als alglucosidase alfa (Myozyme®) voor alle patiënten met de ziekte van Pompe wordt vergoed dan gaat de opbrengst van het totale gelimiteerde zorgbudget, in termen van winst in levensduur en/of -kwaliteit, omlaag voor de Nederlandse patiënt.

Budgetimpact

In 2010 was de budgetimpact van alglucosidase alfa (Myozyme®) €44 miljoen. Een aanzienlijk deel van de totale jaarlijkse omzet van weesgeneesmiddelen van circa €250 miljoen wordt dus besteed aan de behandeling van de ziekte van Pompe. Het is meerdere partijen, inclusief de ACP, een doorn in het oog dat er zo weinig transparantie is over de prijsopbouw van extreem dure geneesmiddelen. De totale wereldwijde omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) was $412 miljoen (~€330 miljoen) in 2010.[19] Als dit bedrag stabiel

Omzet

is gebleven, dan heeft Genzyme tussen 2010-2012 bijna €1 miljard verdiend aan alglucosidase alfa (Myozyme®). Wij steunen daarom van harte de suggestie van de NVZ dat de fabrikant bij het ontbreken van marktwerking de prijsstelling beter moet verantwoorden. De prijs van het geneesmiddel moet immers te rechtvaardigen zijn. Aangezien verder meer dan 10% van de omzet in Nederland wordt gegenereerd, achten wij het redelijk en in het maatschappelijk belang, dat de minister de onderhandeling opent over de prijsstelling en/of de maximale kosten per patiënt (price-cap). Overheden in landen binnen en buiten de EU hebben (doorgaans geheime) prijs- en vergoedings-afspraken gemaakt met de registratiehouder om te uitgaven van alglucosidase alfa (Myozyme®) te drukken. In Nederland had men echter ervoor gekozen om eerst het in de beleidsregels overeengekomen uitkomstenonderzoek m.b.t. alglucosidase alfa (Myozyme®) wetenschappelijk en maatschappelijk te evalueren voordat wordt nagedacht over prijs- en vergoedingsafspraken.

Prijsstelling geneesmiddel

Prijsafspraken andere landen

Beperkte effectiviteit en hoge kosten

Geen draagvlak voor beperken van de vergoeding

In deze casus dient de mate van de effectiviteit in verhouding met de kosten te worden afgewogen. Primair gaat het om het feit dat het geneesmiddel bij de niet-klassieke vorm effectief is, maar dat het effect over het algemeen beperkt is. Daar worden de relatief zeer hoge kosten bijgevoegd. Geen van de geconsulteerde partijen wil dat op basis van bovenstaande uitkomsten de vergoeding van de behandeling voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe wordt gestaakt. Partijen vinden het bijvoorbeeld onethisch om eerst een effectieve behandeling te vergoeden en deze daarna weer te ontnemen. Verder zou het niet vergoeden van de behandeling in gaan tegen het huidige beleid van de minister van VWS en de Europese Unie om het lot van patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren. Ook zou het resulteren in kapitaalvernietiging van relevant onderzoek. Wij zien het dilemma, maar delen deze opvatting niet in zijn algemeenheid. Die zou namelijk inhouden dat nooit van voorlopige toelating sprake zou kunnen zijn. Daarbij zijn voor onderzoek andere financieringsmethoden denkbaar dan het basispakket (bv. het academische component).

Risico bij staken behandeling of dosis verlaging

Het Erasmus MC geeft verder aan dat de behandelende artsen op dit moment onvoldoende de risico's kunnen overzien wat er gebeurt als de behandeling wordt gestaakt of de dosering wordt verlaagd bij patiënten met de klassieke vorm. Het CVZ is gevoelig voor het argument om bij individuen waarbij een onafhankelijke commissie voldoende onderbouwd kan motiveren om het afbouwen van de behandeling achterwegen te laten, de vergoeding van de behandeling voort te zetten. Hiervoor dient echter wel een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria te worden georganiseerd. Ook vinden wij het belangrijk dat de behandelaren van te voren motiveren of een patiënt met de klassieke vorm met een

hogere dosering behandeld moeten worden. In het verleden zijn namelijk vier patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe van meet af aan behandeld met een dosering die het viervoudige was van de geregistreerde dosering zonder dat hieraan enig onderzoek aan te grondslag lag en zonder dat er pogingen zijn gedaan om de dosering weer te verlagen. Mogelijk dat een onafhankelijke commissie naar Belgisch voorbeeld[20] een rol zou kunnen spelen bij deze gecompliceerde doseringsvraagstukken en het toepassen van start- en stopcriteria. Dit zou de individuele behandelaar ook minder kwetsbaar kunnen maken in zijn relatie met zijn patiënt.

Gemiddelde versus individuele effect

Bij dit dossier speelt verder, op het grensvlak van ethiek en methodiek, de vraag in hoeverre het gerechtvaardigd is om statistische gemiddelden op individuen toe te passen. Het gaat uiteindelijk in deze casus om een weging van het individuele belang tegenover het collectieve belang. Als de spreiding groot is, zoals in het geval van de niet-klassieke vorm, worden de gunstige gevallen dan niet te kort gedaan en hoe aanvaardbaar is dat? Men zou andere aanspraak- en bekostigingsmodellen kunnen overwegen, anders dan op voet van de Zvw. In de tussenliggende periode, waarin de voorwaarden voor zo'n alternatieve financieringsvorm uitgewerkt worden, kan de minister kiezen voor het voorzetten van de vergoeding van de behandeling.

Ingangsdatum

Eindconclusie uitvoerbaarheid

Het handhaven van een generieke aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe acht het CVZ zonder aanpassingen van de prijs en/of bekostigingsmechanisme niet verdedigbaar.

5. Voorlopige conclusie

5.a. Conceptadvies van CVZ

(Herziene) concept-advies CVZ

Op basis van de weging van de vier pakketcriteria adviseert het CVZ de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om m.b.t. de aanspraak op behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) de volgende gerichte keuzes te maken:

a. handhaaf de aanspraak op behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe. Handhaaf ook de aanspraak bij patiënten die tijdens hun eerste levensjaar symptomen vertonen van tekorten waarbij niet met zekerheid bepaald kan worden of zij de klassieke vorm van de ziekte van Pompe hebben;
b. verwijder de aanspraak op behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe uit het verzekerde pakket. Nieuwe patiënten met de niet-klassieke vorm komen dus niet meer in aanmerking voor vergoeding;
c. tref een overgangsmaatregel voor niet-klassieke patiënten die nu al behandeld worden met alglucosidase alfa (Myozyme®);
d. organiseer een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria. Overweeg hierbij een onafhankelijke, deskundigen-commissie naar Belgisch voorbeeld op te stellen. Eventueel zou deze commissie ook een rol kunnen gaan spelen bij doseringsvraagstukken bij patiënten met de klassieke vorm en bij het begeleiden bij het afbouwen van de behandeling bij patiënten met de niet-klassieke vorm;
e. start onderhandelingen met de fabrikant over kostenreductie van alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de klassieke én niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. Via prijsverlagingen, jaarlijks kostenplafond of prijs-volume afspraken zouden de kosten voor de behandeling een niveau kunnen bereiken die meer maatschappelijk aanvaardbaar is. CVZ raadt aan om bij de onderhandelingen te betrekken het feit dat sprake is van grote onzekerheid over de effectiviteit van het middel op de lange termijn.

Verder wil het CVZ de minister de volgende overwegingen in algemene zin meegeven:

a. creëer een alternatieve financieringsvorm buiten het generieke systeem van de zorgverzekeringswet (Zvw) om voor weesgeneesmiddelen met een prevalentie <1:50.000 inwoners (ultra-orphan drugs) en waarvoor langjarige ervaring in de praktijk nodig is om de (kosten)effectiviteit vast te kunnen. Deze geneesmiddelen passen namelijk niet goed binnen het

systeem van de Zvw. Wij zijn ons er van bewust dat dit op gespannen voet kan staan met het streven om zoveel behandelingen onder het reguliere Zvw systeem te brengen. Het onder alle omstandigheden willen laten prevaleren van het systeem, kan echter ook een bedreiging voor het systeem als geheel vormen. Niettemin stellen wij voor om het aantal geneesmiddelen dat hiervoor in aanmerking zou mogen komen te limiteren tot een zeer kleine groep. Wij zijn ons er namelijk omgekeerd ook van bewust dat te veel uitzonderingen op het systeem de geloofwaardigheid van het hele systeem evenzeer kan ontwrichten. De voorwaarden voor de alternatieve financieringsvorm dienen nader uitgewerkt te worden;

b. overweeg bij dure behandelingen altijd een onafhankelijke commissie op te zetten die de beroepsgroep adviseert bij het starten en stoppen van de behandeling.

5.b. Raadpleging

Voor de bestuurlijke raadpleging is het conceptrapport met het eerste conceptadvies voorgelegd aan de Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), de Nederlandse koepel van innovatieve farmaceutische industrie (Nefarma) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Naast bovenstaande partijen is dit conceptrapport voorgelegd aan de fabrikant van alglucosidase alfa (Genzyme), de subafdeling van metabole ziekten van de afdeling kindergeneeskunde van het Erasmus MC en de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN). Acht partijen hebben gereageerd. De Vereniging Biotechnologische Farmaceutische Industrie (BioFarmind) reageerde spontaan.

In dit advies is waar relevant naar de reacties verwezen. Dat heeft tot de nodige aanpassingen geleid, inclusief het conceptadvies van het CVZ. De reacties zijn zeer waardevol.

De volledige reacties treft u aan als bijlage 1 bij dit rapport.

5.c. Advies van ACP aan CVZ

In haar vergadering van 21 september heeft de Advies Commissie Pakket (ACP) gesproken over het al dan niet voortzetten van de vergoeding van enkele geneesmiddelen bij de behandeling van twee ernstige weesziekten: de ziekte van Fabry en de ziekte van Pompe. De commissie heeft als belangrijkste taak om de uitkomsten van de toets aan de pakketcriteria te beoordelen in een maatschappelijk

perspectief en daarover te adviseren aan de Raad van Bestuur van het CVZ.
De Commissie heeft kennis genomen van de preadviezen van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), de ontwerpadviezen van de CVZ-werkorganisatie, alle schriftelijke reacties van betrokken partijen en van de inbreng van verschillende betrokkenen tijdens de vergadering.

De Commissie heeft moeten vaststellen dat het voortijdig bekend worden van het conceptadvies grote onrust en onzekerheid heeft veroorzaakt bij mensen met de ziekte van Pompe en Fabry, bij hun familie en bij hun behandelaars. De Commissie begrijpt die emoties goed. Niettemin vindt de commissie het van belang dat de discussie wordt gevoerd over de grenzen van het pakket en de criteria daarvoor.

Voor het advies belangrijke informatie over effectiviteit en kosteneffectiviteit

De uitkomsten van het onderzoek naar effectiviteit van deze middelen leveren vooral voor de ziekte van Pompe een zeer heterogeen beeld op, met grote uitersten: van levensreddende werking tot zeer beperkte effectiviteit. Dit was overigens ook al duidelijk op t = 0 toen werd gestart met de vergoeding van de behandeling. Het blijkt tot nu toe moeilijk te voorspellen welke patiënten baat zullen hebben bij de behandeling en welke niet. Dit benadrukt de noodzaak van goede afspraken over de vormgeving van vervolgonderzoek, waarover later meer.

De kosteneffectiviteit, uitgedrukt in (incrementele) kosten per QALY, is voor alle drie de middelen zeer ongunstig. Ook dat was overigens op t=0 bekend. Voor de behandeling van de klassieke vorm van de ziekte van Pompe met Myozyme® valt deze nog het meest gunstig uit omdat de effectiviteit veel duidelijker is in deze groep. Maar ook hier zijn de kosten per QALY aanzienlijk.

Op grond van alleen de toepassing van het kosteneffectiviteitcriterium ligt het voor de hand om de betrokken geneesmiddelen niet meer te vergoeden uit de basisverzekering. De veronderstelling dat alleen op basis hiervan een besluit zou worden genomen, heeft tot een breed en zeer beladen maatschappelijk debat geleid. Daarin is met grote verontwaardiging en ernstige bezorgdheid gereageerd op het mogelijk niet meer vergoeden van deze middelen uit het basispakket. Maar ook heeft de discussie geleid tot publieke erkenning van de noodzaak om dit soort vragen aan de orde te stellen: het is onontkoombaar om de grenzen van het basispakket te verkennen en die grenzen na zorgvuldige inhoudelijke en maatschappelijke afweging ook te trekken.

De adviezen van de ACP

Pakketcriteria in onderlinge samenhang

De criteria op basis waarvan de ACP beoordeelt of een voorziening vanuit de collectieve middelen gefinancierd moet worden, zijn noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit, en uitvoerbaarheid (waarbij de "houdbaarheid" van het pakket een belangrijke overweging is). Deze criteria kunnen onderling strijdig zijn. Een behandeling kan bijvoorbeeld op basis van een hoge ziektelast in combinatie met hoge kosten van behandeling tot de noodzakelijk te verzekeren zorg behoren. Anderzijds zou dezelfde behandeling op basis van een ongunstige verhouding tussen kosten en effecten uitgesloten moeten worden. Het is niet duidelijk hoe de criteria in dergelijke situaties gewogen moeten worden. Over dit vraagstuk lopen de opvattingen onder de leden van de ACP uiteen.

Eén opvatting is dat kosteneffectiviteit hier de doorslag moet geven. De belangrijkste onderbouwing hiervoor is dat collectieve middelen zodanig ingezet moeten worden, dat ze tot de grootste opbrengst (in dit geval: gezondheidswinst) voor het collectief moeten leiden. Volgens deze redenering moeten individuele belangen wijken voor het collectieve belang. Tot op zekere hoogte is er wel een "correctiemechanisme" voor het individuele belang, namelijk door in geval van een hoge ziektelast een ongunstigere kosteneffectiviteit te accepteren. Wanneer deze echter zo ongunstig is als in dit geval, en dit vooral wordt veroorzaakt door een zeer beperkte gemiddelde effectiviteit, is het volgens deze redenering niet billijk dat andere Nederlanders een veelvoud aan mogelijk te behalen gezondheidswinst wordt ontnomen. Er is een verantwoordelijkheid om tegen de achtergrond van een snelle toename van de kosten kritisch te kijken naar gezondheidsopbrengsten en kosten en daar consequenties aan te verbinden, een visie die door Michael Porter helder is verwoord als het "Value in health" - principe en die politiek brede aandacht heeft.[21]

Een bezwaar dat tegen dit standpunt is ingebracht, is dat het geen oog heeft voor de wijze waarop de opbrengst (gezondheidswinst) verdeeld is.[22] Als zodanig kan het tot aanzienlijke verschillen leiden.

Een alternatief hiervoor (o.m. ontwikkeld door John Rawls in zijn 'justice as fairness'[23]) stelt dat collectieve middelen zodanig ingezet moeten worden dat ze bijdragen aan het creëren van gelijke kansen. Voor zover dat niet mogelijk is, zouden middelen zodanig ingezet moeten worden dat de uitkomsten van wie het slechtst af zijn, worden geoptimaliseerd. Dat kan inhouden dat er gekozen wordt voor

een besteding van middelen die niet de maximaal haalbare totaalopbrengst (gezondheidswinst) met zich meebrengt. Die prijs wordt dan, ter wille van een minder grote ongelijkheid, geaccepteerd. Het gaat hier om een voorbeeld van een 'efficiency - equity trade-off', een vraagstuk waar de WHO recent een conceptrichtlijn over heeft uitgebracht.[24]

Een bezwaar dat op zijn beurt tegen dit standpunt is ingebracht, is dat het niet zo kan zijn dat men de behandeling tegen elke prijs collectief zou willen vergoeden, zeker wanneer de te behalen gemiddelde gezondheidswinst zo laag is.

De opvattingen binnen de ACP gaan op dit punt uiteen. Voor sommige leden weegt het doelmatigheidscriterium zwaarder; zij achten vergoeding van de kosten van behandeling met Replagal®, Fabrazyme® en Myozyme® vanuit de collectieve middelen niet verantwoord. Voor andere leden weegt het gelijkheidsbeginsel zwaarder. Zij constateren dat er sprake is van een zeer hoge ziektelast.[x] Tevens constateren zij dat de middelen voor sommige patiënten zeer effectief blijken te zijn.[xi] Voor hen vormen deze beide gegevens een voldoende reden om de kosten van behandeling met deze geneesmiddelen te financieren uit collectieve middelen. Zij accepteren daarmee dat deze middelen, indien anders ingezet, tot grotere gezondheidswinst elders hadden kunnen leiden. Niettemin is voor hen doelmatigheid wel een belangrijk criterium. Het treedt echter pas in werking nadat de beslissing over enigerlei wijze van vergoeding (niet noodzakelijkerwijs conform de ZVW systematiek) is genomen. Concreet houdt dat in dat de behandeling zo doelmatig mogelijk verstrekt moet worden. Bijvoorbeeld door de behandeling op geleide van resultaten van n=1 trials te geven, en door naar meer efficiënte manieren van bekostiging van ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen te zoeken, zoals een prize fund.[25]

Advies over een bijzondere(financiële) regeling

De toelichting die de commissie heeft gekregen van behandelaars en patiëntenvertegenwoordigers is van groot belang geweest voor de beraadslaging. Op basis van deze toelichting heeft de commissie geconstateerd dat er sprake is van grote verschillen in respons tussen patiënten ("heterogeniteit"). Het niet langer collectief financieren van deze weesgeneesmiddelen zou voor individuele patiënten kunnen betekenen dat zij geen toegang hebben tot een levensreddende behandeling. Dit acht de commissie ongewenst, zo niet onaanvaardbaar. De commissie adviseert daarom om de behandeling onder voorwaarden te blijven bekostigen ten laste van de collectieve middelen.

---

[x] Hoewel er sprake is van een zeer heterogeen ziektebeeld, met relatief lichte en zeer ernstige gevallen.
[xi] Ook hier geldt dat er sprake is van grote heterogeniteit.

Om er voor te zorgen dat de behandeling zo doelmatig mogelijk wordt ingezet, adviseert de commissie om een aparte financieringsregeling te treffen. Deze regeling moet tevens voorzien in een zorgvuldige indicatiestelling (bij wie starten met behandeling, op welk moment, in welke dosering?), het vastleggen van relevante patiëntkenmerken en uniforme monitoring van het ziektebeloop, criteria voor het voortzetten, wijzigen of staken van de behandeling, en samenwerking tussen de behandelcentra (nationaal en internationaal). Op deze wijze moet meer duidelijkheid verkregen worden over de factoren die van invloed zijn op de respons van individuele patiënten op behandeling met deze middelen. Het moet tevens de basis vormen voor een behandelrichtlijn, en zou gebruikt kunnen worden als basis voor 'pay-for-performance'afspraken met de fabrikant. De ACP adviseert om een commissie in te stellen die een onafhankelijk oordeel geeft over het starten, voortzetten en stoppen van behandeling van een individuele patiënt, aan de voortzetting en vormgeving van noodzakelijk onderzoek, aan een zorgvuldige registratie van de behandelresultaten, aan invloed op de prijs van behandeling en aan het stimuleren van de ontwikkeling van nieuwe producten.

Voor sommige leden van de commissie vormt het genoemde gelijkheidsbeginsel de belangrijkste grondslag voor de voorgestelde regeling. Voor andere leden van de commissie is het belangrijkste argument dat de regeling de beste garantie vormt voor doelmatige zorg voor patiënten met een zeldzame aandoening. Voor alle leden geldt dat de regeling in ieder geval aandacht moet besteden aan de volgende punten.

Wel of niet behandelen: zorgvuldig besluiten
De beslissing om wel of geen behandeling te starten dan wel om deze voort te zetten, legt een grote verantwoordelijkheid bij de behandelaar. Het is duidelijk dat per patiënt een grondige afweging nodig is, omdat zonder zorgvuldige selectie veel patiënten worden (door-) behandeld zonder noemenswaardig effect. De in te stellen commissie die de ACP hierboven voorstelt, kan de behandelaars ondersteunen in deze beslissing. De Commissie bepleit verder door slim onderzoek (bv. n =1 trials) zo goed mogelijk te identificeren welke patiënten dat zijn, zodat wordt voorkómen dat over de jaren heen veel geld wordt uitgegeven aan een niet-effectieve therapie. Daarbij is samenwerking met collega-experts, eventueel internationaal, en methodologen van groot belang om hoogwaardig onderzoek en resultaten te garanderen. Zowel vanuit het oogpunt van effectiviteit als vanuit het oogpunt van de hoge kosten, is zo een onafhankelijke beoordeling gerechtvaardigd.

Onderzoek nodig
Het is dringend noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in de verschillen in therapierespons tussen individuele patiënten en in voorspellende factoren, zodat dit kan leiden tot voldoende betrouwbare start- en stopcriteria. Daarvoor is het onder meer nodig meer inzicht te krijgen in het natuurlijk verloop van de ziekte en in de eigenschappen van de toegediende biologicals. Dit onderzoek wordt op dit moment uitgevoerd door de betreffende expertisecentra. Samenwerking binnen Nederland (Nationaal Plan Zeldzame ziekten) en Europa (EUCERD) is onmisbaar om voldoende schaalgrootte te behalen. Het is de vraag of de huidige productenregisters voldoende transparant zijn en voldoende informatie opleveren. Ook is een vraag of goed is geregeld wie verantwoordelijk is voor het beheer van patiëntenregisters. Mogelijk kan dit verbeterd worden en kunnen, naast de producenten, arts/onderzoekers en/of de betrokken patiëntenorganisaties hierbij een rol spelen.
Voor de methodiek van onderzoek bij deze zeldzame aandoeningen, met weinig inzicht in voorspellers van het beloop, bepleit de Commissie om de mogelijkheden van n =1 onderzoek intensiever te verkennen.

Verbijzonderde financiering
Zowel zorg als onderzoek, maar ook de daarmee samenhangende registratiesystemen en onderzoeksinfrastructuur, vereisen een erkenning en selectie van de uitvoerende kenniscentra en een daarop toegespitste financiële regeling. Daarmee worden zorg en onderzoek gebundeld, in samenhang gefinancierd en versterkt. De Commissie ondersteunt van harte het voorstel van het CVZ hiertoe. Het is de Commissie overduidelijk dat het niet-verbijzonderen van deze zorg leidt tot grote problemen voor patiënten en behandelaren. Omdat het hier gaat om kleine aantallen patiënten en behandelaren is hun positie in de markt en in het beleid nadelig. Een bijzondere regeling maakt het mogelijk om eisen te stellen vanuit het publiek belang. De minister beschikt al over het instrument van de WBMV en de Commissie ziet niet in waarom dit onderwerp niet een voorbeeld is van "Bijzondere Medische Verrichtingen", waarvoor die wet nu juist is bedoeld.

Prijsstelling
Het is de Commissie een doorn in het oog dat er zo weinig transparantie is over de prijsopbouw van deze extreem dure geneesmiddelen. Fabrikanten moeten hoge ontwikkelkosten in betrekkelijk korte tijd terugverdienen bij relatief lage producties, maar gebruiken dat ongecontroleerde feit tot nu toe met succes als dwingend argument voor zeer hoge prijzen. Ook is volstrekt onduidelijk welk deel van die ontwikkelkosten door publiek gefinancierd wetenschappelijk onderzoek wordt betaald. Het maatschappelijk belang rechtvaardigt dat de minister de onderhandeling opent over de prijsstelling, niet

alleen vanwege het beperkte gemiddelde effect en de daaruit voortvloeiende zeer ongunstige kosten per QALY, maar ook vanwege de onaanvaardbaar hoge prijs die niet is onderbouwd.

Ontwikkeling van producten
Een belangrijk probleem dat in deze kwestie aan de orde gekomen is, is de ingewikkelde verhouding van publieke en private belangen bij de ontwikkeling en het vermarkten/beschikbaar maken van medicamenten voor zeldzame ziekten. Dat kan er ook zelfs toe leiden dat gewenste innovaties om markttechnische redenen niet tot stand komen.
Ook is het van belang dat er een transparanter beheer komt van registers van patiëntendata.
De Commissie bepleit de verkenning van nieuwe vormen van publiek-private samenwerking om de risico's voor de overheid en de maatschappij te verkleinen. Eén van de mogelijkheden die de Commissie in overweging geeft is die van een prize fund.

Samengevat:
De Commissie acht het wenselijk dat de behandeling van weesziekten als deze een bijzondere (financiële) regeling krijgt. Doeltreffende en doelmatige behandeling, juiste selectie van patiënten, het urgente onderzoek, de daarvoor noodzakelijke patiëntregistratie en de bundeling/focus van expertise: al die zaken zijn daarmee gebaat. De Commissie bepleit daarnaast gericht beleid op de ontwikkeling, levering en prijsstelling van weesgeneesmiddelen. Er is voor dit type problemen nu eenmaal meer "maatwerk in beleid" nodig. Dan wordt het beter mogelijk het individuele zorgbelang van mensen met zeldzame ziekten en het algemene publieke belang te verenigen.

6. Advies van CVZ aan VWS

De afweging over het al dan niet in het pakket behouden van alglucosidase alfa (Myozyme®) valt op het eerste gezicht uiteen in twee delen: we hebben te maken met patiënten die kampen met de klassieke en de niet-klassieke ziekte van Pompe. Hoewel de afgrenzing tussen deze groepen niet scherp is, vindt CVZ dat voor patiënten die direct na geboorte al symptomen vertonen (gemakshalve de klassieke vorm van de ziekte), het handhaven van de vergoeding goed te verdedigen is.

Voor de patiënten met de niet-klassieke vorm is een uitspraak over het handhaven van de vergoeding veel moeilijker. Hiervoor zijn verschillende redenen. Om te beginnen gaat het om een langzaam progressieve ziekte. Verder is er een grote variatie in de mate waarin patiënten symptomen vertonen. Ook bestaat er veel variatie in de omvang van het therapeutisch effect bij behandelde patiënten. Ten slotte gaat het zowel bij de klassieke als de niet-klassieke vorm van de ziekte om een kleine patiëntenpopulatie.

Een scherpe indeling van patiënten in categorieën is echter niet goed mogelijk. Het ontbreekt daarvoor aan diagnostische procedures waarover binnen de beroepsgroep consensus bestaat. Ook zijn er geen goede methoden beschikbaar om de behandelresultaten op de lange termijn te voorspellen.
In het concept-rapport voor de ACP waren deze aspecten nog niet zo expliciet benoemd. Daardoor ontstond na het lekken van dit concept naar de pers veel bezorgdheid bij belanghebbende partijen en uiteraard vooral bij patiënten, hun familie en hun behandelaars. CVZ betreurt deze lekkage, omdat de commentaarronde nu juist bedoeld was om deze afwegingen in het advies te integreren voordat openbare bespreking in de ACP zou plaatsvinden.

Om bovengenoemde argumenten is een goed onderbouwd advies over de handhaving van dit product in het basispakket op dit moment niet mogelijk.

Niettemin heeft het CVZ als pakketbeheerder de taak om te zorgen voor een basispakket waar nu en in de toekomst kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid in balans zijn en waarvoor maatschappelijk draagvlak bestaat. Zoals uit de toelichting op het Bzv blijkt, speelt de toets aan alle de vier pakketcriteria (incl. kosteneffectiviteit) een doorslaggevende rol bij het verwijderen uit of toelaten van een zorgvorm in het te verzekeren pakket. Op basis van de weging van de vier pakketcriteria zou alleen de aanspraak op behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe gehandhaafd kunnen worden. Maar voor het schrappen van de vergoeding voor de niet-

klassieke patiënten ontbreekt het maatschappelijk draagvlak. Immers, de niet-klassieke patiënten die nu goed reageren op de therapie zouden door het zonder meer schrappen van de vergoeding onevenredig getroffen worden.

Om een beter onderbouwd besluit op termijn alsnog mogelijk te maken is het van belang de financiering van dit product onder te brengen in een omgeving waarin de overheid meer eisen kan stellen aan nader onderzoek.

Advies

Het geheel overziende, doet het CVZ de volgende aanbevelingen aan de minister van VWS.

- Stel een alternatieve financieringsvorm in, buiten het basispakket om, voor dure (wees)geneesmiddelen waarvoor een langjarige ervaring in de praktijk nodig is om de (kosten)effectiviteit vast te stellen. Dit maakt het mogelijk om bijvoorbeeld aan patiënten eisen te stellen, zoals participatie bij gegevensverzameling, die niet mogelijk zijn binnen het pakket.
  Als criteria voor aanwijzing kan men denken aan producten die meer dan € 10.000 per patiënt per jaar kosten en/of meer dan € 5 miljoen op jaarbasis aan macrokosten genereren, en bovendien toepassing vinden bij niet meer dan enkele honderden patiënten.
- Hevel alglucosidase alfa (Myozyme®) over vanuit het basispakket naar deze alternatieve financieringsvorm.
- Onderhandel met de fabrikant over kostenreductie van het geneesmiddel. Dit vanwege de grote onzekerheid over de effectiviteit van het geneesmiddel op de lange termijn.
- Bespreek met de behandelaren de mogelijkheden om de cost/QALY te verlagen door strategieën als dose-ranging en aanpassing van de doseringsfrequentie.
- Daarbij raden wij aan om van belanghebbende partijen te eisen om:
  - (Europees) onderzoek op te zetten ten einde meer inzicht te krijgen in voorspellende factoren en in scherpere start- en stopcriteria;
  - een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria te organiseren; overweeg hierbij een onafhankelijke, deskundige commissie naar Belgisch model in te stellen;

Zolang een alternatieve financieringsvorm nog niet is uitgewerkt, raden wij aan om de vergoeding van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor patiënten met alle vormen van de ziekte van Pompe vooralsnog via het verzekerde pakket voort te zetten.

Het CVZ wil VWS verder het volgende in overweging geven.

- Zet bij dure behandelingen altijd een onafhankelijke commissie op die de beroepsgroep adviseert bij het starten en stoppen van de behandeling. CVZ is bereid om

mee te denken over de daarbij te hanteren criteria.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Literatuurlijst

[1] College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[2] College voor zorgverzekeringen. Feitelijk kostenbeslag alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[3] College voor zorgverzekeringen. Rapport uitkomstenonderzoek alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie ziekte van Pompe. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[4] College voor zorgverzekeringen. Procedure herbeoordeling intramurale geneesmiddelen. Diemen, 2010. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[5] College voor zorgverzekeringen. Pakketbeheer in de praktijk 2. Diemen, 2009. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[6] Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006; 8:267-88.
[7] Güngör D, de Vries JM, Hop WC, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 34.
[8] Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. Neurology. 2005; 64: 2139-41.
[9] College voor zorgverzekeringen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[10] van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010; 362: 1396-406.
[11] College voor zorgverzekeringen. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[12] College voor zorgverzekeringen. Het pakketprincipe kosteneffectiviteit achtergrondstudie ten behoeve van de 'appraisal' fase in pakketbeheer. Diemen, 2010. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[13] Update: Is ERT working? Pompe Bulletin 2009; 19: 22. Beschikbaar via www.glycogenoses.org.
[14] European Medicine Agency. SmPC Myozyme®. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
[15] College voor zorgverzekeringen. Voorwaardelijke toelating/ financiering van de zorg. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[16] Welsh Medicines Partnership. Alglucosidase alfa (Myozyme®). Wales, 2006. Beschikbaar via: www.wales.nhs.uk.
[17] Dr. A. Chakrapani. Guidelines for the management of infantile Pompe disease. 2010. Beschikbaar via: www.specialisedservices.nhs.uk.
[18] College voor Zorgverzekeringen. Stringent pakketbeheer. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[19] College voor zorgverzekeringen. Kostenprognose gebruik alglucosidase alfa (Myozyme®). Diemen, 2006. Beschikbaar via www.cvz.nl.
[20] Denis A, Simoens S, Fostier C, et al. Beleid voor Weesziekten en Weesgeneesmiddelen. KCE report 112A. België, 2009.
[21] Porter ME. Whats is value in health care N. Engl J Med. 2010:363: 2477-81.
[22] Wiggins D. Twelve lectures on the philosophy of morality. Londen: Penguin Books; 2006.
[23] Rawls J. A theory of justice. Cambridge (Mass): Belknap Press of Harvard University Press; 1971.
[24] Norheim OF, Johri M, Chrisholm D. et al. , Guidance on Priority Setting in health Care (GPS Health). Draft, 2012.
[25] Stiglitz J. Scrooge and intellectual property rights. BMJ. 2006;333:1279-80.

genzyme

AANGETEKEND
College voor Zorgverzekeringen
t.a.v. Mevr. mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd Afdeling Zorg Advies
Eekholt 4
1112 XH Diemen

Betreft: reactie consultatie concept advies alglucosidase alfa (Myozyme®)

Kenmerk: 60/RDB/072012

Naarden, 10 juli 2012

Geachte mevrouw van der Veen-Helder,

Wij hebben de definitieve CFH rapporten en het concept advies van CVZ betreffende alglucosidase alfa (Myozyme®) ontvangen en maken graag van de mogelijkheid gebruik om een reactie te geven op het concept advies.

Alvorens hieronder, aan de hand van de pakketcriteria, specifiek in te gaan op de inhoud van het concept advies van CVZ willen wij ons standpunt met betrekking tot het concept advies kort samenvatten, mede gericht op de bespreking hiervan door de ACP.
In het appraisal gedeelte van de advisering door CVZ over alglucosidase alfa wordt de ACP een standpunt gevraagd over een concept advies waarin noodzakelijke en effectieve zorg gedeeltelijk uit het verzekerde pakket verwijderd zou worden omdat niet wordt voldaan aan het pakketcriterium kosteneffectiviteit. Naast het feit dat dit een afweging is die tot op heden nog niet zo expliciet is gemaakt, zeker niet voor een **wees**geneesmiddel waarbij er geen alternatieve behandeling bestaat, bestaan er tegen de vaststelling van dit concept advies belangrijke maatschappelijke en juridische bezwaren die ook door het CVZ worden erkend (wij gaan daar hieronder verder op in). Belangrijk hierbij is dat de randvoorwaarden voor uitstroom op grond van kosteneffectiviteit op dit moment niet zijn uitgewerkt. De Minister van VWS is dan ook van oordeel dat een verdere operationalisering van het kosteneffectiviteitscriterium noodzakelijk is en heeft het CVZ gevraagd haar daarover verder te adviseren. Het concept advies gaat ook in tegen het door de Minister ingezette beleid dat tot doel heeft het lot van patiënten met een weesziekte te verbeteren.
Verder is het van belang dat het advies uiteindelijk dient om de Minister zowel te adviseren over de wenselijkheid en haalbaarheid van eventuele uitstroom van alglucosidase alfa, als ook over de voorwaarden waaronder dat op zorgvuldige en rechtmatige wijze kan geschieden.
Gegeven deze omstandigheden dient het CVZ zich naar onze mening op dit moment te onthouden van een advies over (gedeeltelijke) uitstroom van individuele geneesmiddelen zoals alglucosidase alfa totdat de algemene maatschappelijke discussie over uitstroom van noodzakelijke en effectieve zorg op grond van kostenoverwegingen is afgerond. Daarnaast moeten de juridische randvoorwaarden wat betreft de operationalisering van begrippen, onderzoeksmethodologie en normering zijn vervuld.
Genzyme verzoekt daarom aan de ACP om, onder de huidige omstandigheden, aan het CVZ te adviseren op dit moment niet in te grijpen in de verzekerde aanspraak op alglucosidase alfa voor patiënten met zowel de klassieke als de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

genzyme

Nadere uitwerking van het standpunt van Genzyme met betrekking tot het concept advies

Op basis van de definitieve CFH rapporten over de toepassing van alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de ziekte van Pompe concludeert het CVZ in het concept advies dat er met betrekking tot het pakketcriterium *noodzakelijkheid* sprake is van een gerechtvaardigde claim op de solidariteit. Met betrekking tot het pakketcriterium *effectiviteit* wordt voldoende bewezen geacht dat alglucosidase alfa een therapeutische meerwaarde heeft. Het uitkomstenonderzoek zou voldoende onderbouwing bieden voor de vaststelling van de *kosteneffectiviteit* en doelmatigheid. Op basis van deze gegevens wordt de verhouding tussen de kosten en baten acceptabel geacht voor patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe maar onacceptabel voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte. Met betrekking tot het pakketcriterium *uitvoerbaarheid* is de conclusie dat een aanspraakbeperking geen onoverkomelijke organisatorische en juridische problemen zou opleveren en het handhaven van de aanspraak bij alle vormen van de ziekte van Pompe niet haalbaar en houdbaar zou zijn.
Op basis van de weging van de vier pakketcriteria komt het CVZ tot de conclusie dat de aanspraak op alglucosidase alfa beperkt dient te worden tot patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

Noodzakelijkheid en effectiviteit
Met betrekking tot de pakketcriteria noodzakelijkheid en effectiviteit zijn wij het eens met de eindconclusies die het CVZ in het concept advies trekt, waarbij wij wel opmerken dat in de weging van de pakketcriteria de therapeutische meerwaarde die de CFH bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe heeft geconcludeerd onterecht wordt afgezwakt.

Kosteneffectiviteit
Graag gaan wij nader in op de onderbouwing van de kosteneffectiviteit en de toepassing hiervan als pakketcriterium, in het bijzonder in de context van **wees**geneesmiddelen. Uiteindelijk geeft de weging van dit pakketcriterium de doorslag in het conceptadvies. Wij zijn van mening dat een besluit over de uitstroom van alglucosidase alfa uit het verzekerde pakket, of een beperking van de aanspraak op dit middel, op grond van uitsluitend kostenoverwegingen onder het huidige regelgevende kader onzorgvuldig en onwenselijk is en lichten dat hieronder toe.
Het is naar onze mening belangrijk om te benadrukken dat het criterium kosteneffectiviteit in bijna alle andere Europese landen (met uitzondering van het Verenigd Koninkrijk en Zweden) een veel minder grote, of zelfs geen, rol speelt in de beslissing om een (wees)geneesmiddel te vergoeden in vergelijking met de plaats dit het nu inneemt in Nederland (1). In Nederland heeft het CVZ tot op heden nog nooit een advies aan de Minister van VWS uitgebracht om een behandeling waarvan de meerwaarde voor de patiënt is vastgesteld op grond van kostenoverwegingen toch uit het verzekerde pakket te verwijderen. In zijn rapport van 6 april 2012 over voorwaardelijke toelating/financiering van zorg (2) heeft het CVZ zich kritisch uitgelaten over de mogelijkheid en wenselijkheid om effectieve zorg te doen uitstromen uit het verzekerde pakket op grond van - uitsluitend – kosteneffectiviteitsoverwegingen. Het CVZ meent dat daarvoor een wettelijke basis in de Zorgverzekeringswet ontbreekt en dat een nadere operationalisering van de relevante begrippen en procedures is vereist. Daarnaast is de vraag gesteld of het maatschappelijk haalbaar is dat zorg die meerwaarde heeft verwijderd wordt uit het basispakket op grond van kosten alleen (2).
Inmiddels heeft de Minister de kritische bevindingen van het CVZ in het rapport over voorwaardelijke toelating/financiering van zorg onderschreven en heeft zij in haar brief van 15 juni 2012 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer (3) aangekondigd met het CVZ van oordeel te zijn dat een verdere operationalisering van het kostencriterium noodzakelijk is. Om die reden verzoekt de Minister het CVZ om de gestelde vraagpunten nader uit te werken en om daarover voor het eind van het jaar een advies uit te brengen.

genzyme

Bij de interpretatie door CVZ van de kosteneffectiviteit op basis van de CFH rapporten speelt het doelmatigheidsonderzoek een belangrijke rol omdat dit als doel heeft zowel de kosteneffectiviteit als de doeltreffende toepassing in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk vast te stellen. Mede doordat het hier een doelmatigheidsonderzoek met een **wees**geneesmiddel betreft, geeft het gebruik van Nederlandse praktijkgegevens ('real-life' data) echter aanleiding tot een aanzienlijke bandbreedte in de uitkomsten voor de kosteneffectiviteit. De belangrijkste redenen hiervoor zijn de relatief beperkte duur van het onderzoek bij een chronische weesindicatie, de beperkte mogelijkheid om te vergelijken met het natuurlijk beloop van de ziekte gezien het relatief grote aandeel van patiënten die behandeld wordt ('confouding by indication'), de heterogeniteit van de behandelde patiëntenpopulatie en het verschil in aanvang van behandeling per patiënt (met andere woorden: patiënten die het meest aangedaan waren zijn als eerste gestart met therapie na het beschikbaar komen van alglucosidase alfa op de markt).

Naast het feit dat de resultaten van doelmatigheidsonderzoek bij **wees**geneesmiddelen een grote mate van onzekerheid in de uitkomsten met zich meebrengt is de toepassing van conventionele grenswaarden voor kosteneffectiviteit bij **wees**geneesmiddelen lastig te rechtvaardigen en is er meer onderzoek nodig naar alternatieven (4).

De vraag over de maatschappelijke haalbaarheid rondom het verwijderen van zorg die meerwaarde heeft uit het basispakket op grond van kosten alleen, heeft te maken met het perspectief dat daarbij wordt gehanteerd. Indien de kosteneffectiviteit wordt gekoppeld aan bepaalde grenswaarden dan neemt men een zogenaamd utilitaristisch perspectief op een vergoedingsvraagstuk en het omgaan met schaarste in de gezondheidszorg in het algemeen. Dit perspectief gaat uit van een zo groot mogelijke gezondheidswinst voor een zo groot mogelijke groep. Het vergoeden van weesgeneesmiddelen voor kleine groepen patiënten past per definitie moeilijk in dit perspectief. Echter, naast het utilitaristische perspectief bestaat ook de benadering van billijkheid ('equity') ofwel de 'rights-based' benadering: individuen in een samenleving hebben recht op een minimaal gezondheidsniveau. Dit principe is vastgelegd in de Nederlandse wet en vormt de basis van de EU-wetgeving rond weesgeneesmiddelen. Dit principe stoelt op het idee van solidariteit (5,6).

In het concept CVZ advies is overigens relatief weinig aandacht voor de kennis die middels het doelmatigheidsonderzoek is opgedaan omtrent de doeltreffende toepassing van alglucosidase alfa in de Nederlandse praktijk en legt het CVZ de nadruk met name op de nog onbeantwoorde vragen. Juist het onderzoek naar de doeltreffende toepassing is voor weesgeneesmiddelen van belang omdat het meer inzicht kan geven in de start- en stopcriteria, het aanpassen van de medische richtlijnen en het inpassen van de diagnostiek. Wij zijn van mening dat het doelmatigheidsonderzoek veel kennis heeft opgeleverd over de doeltreffende toepassing van alglucosidase alfa.

Samenvattend vinden wij met betrekking tot de toepassing van het pakketcriterium kosteneffectiviteit dat de combinatie van de onzekerheid in de uitkomsten van de kosten/QALY, de toepassing van conventionele grenswaarden en het gebrek aan operationalisering, onderzoeksmethodologie en normering naar onze mening een onvoldoende basis is om conclusies betreffende de aanspraak op alglucosidase alfa op te baseren.

Uitvoerbaarheid

Met betrekking tot het pakketcriterium uitvoerbaarheid wordt in het concept rapport een uitspraak gedaan over de wereldwijde omzet aan alglucosidase alfa in 2010 (overigens in het CVZ concept advies ten onrechte aangegeven als € 412 want dit betrof dat bedrag in dollars wat in 2010 overeenkwam met € 310 miljoen) en wordt daarbij de conclusie getrokken dat de

genzyme

investeringskosten in alglucosidase alfa inmiddels terugverdiend zouden zijn. De omzet van een geneesmiddel kan echter niet eenvoudig als basis worden gebruikt om te bepalen of de investeringskosten zijn terugverdiend. Immers spelen ook het complexe klinische ontwikkelingstraject van weesgeneesmiddelen en het biotechnologische productieproces van enzymvervangingstherapie een rol in de prijs van zulke weesgeneesmiddelen (7). Tevens moet de omzet van een individueel geneesmiddel ook worden bezien in het totaalpakket aan investeringen die een bedrijf maakt voor geneesmiddelen die op de markt zijn toegelaten (bijvoorbeeld onderzoeksverplichtingen na registratie, 'compassionate use programma's' en het kosteloos beschikbaar stellen van geneesmiddelen in ontwikkelingslanden), maar ook in de ontwikkeling van innovatieve producten die de markt niet altijd halen (slechts in 7% van de gevallen waar de EMA een aanwijzing tot weesgeneesmiddel deed kreeg een product uiteindelijk een handelsvergunning (8, 9)). Dit is met name relevant voor een bedrijf dat zich in grote mate richt op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor weesziekten.

Met betrekking tot de budgetimpact van alglucosidase alfa (€ 44 miljoen) valt verder nog op te merken dat deze relatief gering is ten opzichte van de totale uitgaven van € 5,9 miljard aan farmaceutische zorg (0,74%) in 2010 (10) en € 64 miljard aan totale zorgkosten (0,069%) in 2011 (11). Hierbij dient opgemerkt te worden dat, in vergelijking met andere Europese landen, de omzet van alglucosidase alfa in Nederland relatief hoog is door de hogere prevalentie van de ziekte van Pompe (12).
Onderzoek naar de prijsontwikkeling van de behandeling van weesziekten wijst overigens uit dat de toename in kosten voor de behandeling van weesziekten ten opzichte van de totale uitgaven aan farmaceutische zorg, zoals die in de periode 2000-2010 zichtbaar was, in de komende jaren zal afvlakken (13). Die conclusie is gebaseerd op een studie waar de invloed van verschillende factoren is onderzocht. De prijs van Myozyme® is sinds de introductie in 2006 overigens nooit verhoogd.

In het conceptrapport wordt ook de suggestie gedaan dat er een andere financieringsovereenkomst met de fabrikant overeen te komen zou zijn gericht op een verlaging van de apotheekinkoopprijs. De vraag die zich daarbij voordoet is wat de uitkomst van een dergelijke overeenkomst op de prijs zou moeten zijn. Het is namelijk uitgesloten dat door een zodanige overeenkomst de kosteneffectiviteit naar een waarde onder de € 80.000/QALY zou dalen. Een dergelijke drastische prijsverlaging zal weesgeneesmiddelen volstrekt onrendabel maken waardoor de ontwikkeling en innovatie van weesgeneesmiddelen tot stilstand zal komen.

CVZ wijst ook op een ethische discussie die mogelijk zal volgen op een eventueel besluit om de aanspraak op alglucosidase alfa te beperken en stelt daarbij de vraag of een behandeling gestaakt mag worden bij een patiënt met een goede respons op de behandeling. Er wordt ook een suggestie gedaan voor een 'alternatieve regeling' voor deze patiënten. Het is echter allerminst duidelijk hoe een dergelijke 'regeling' in de praktijk vormgegeven moet worden. Immers, de patiënten die momenteel in het expertisecentrum behandeld worden hebben baat bij de behandeling (anders zou volgens het behandelprotocol de behandeling zijn gestaakt). Een dergelijke alternatieve regeling zou in de praktijk voor al deze patiënten (85% van de patiënten die momenteel met alglucosidase alfa worden behandeld, oftewel 85 volwassen patiënten) moeten gaan gelden. Hier wordt dus duidelijk dat het in de praktijk zeer lastig is de aanspraak op een middel met een therapeutische meerwaarde te beperken en toch recht te doen aan de positieve effecten die patiënten ervan ondervinden.

Tenslotte willen wij wijzen op het algemene effect op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor weesziekten wanneer deze middelen uiteindelijk niet voor een prijs aangeboden kunnen worden waarmee investeringskosten en productiekosten van het middel zelf, maar ook de kosten die gemoeid zijn met onderzoek naar en ontwikkeling van middelen die uiteindelijk de markt niet

genzyme

halen, terugverdiend kunnen worden. Naar onze mening zal dit een negatief effect hebben op het onderzoek naar weesziekten en de ontwikkeling van middelen daarvoor en dus uiteindelijk leiden tot verminderde kennis over, en behandelmogelijkheden voor, weesziekten. Die ontwikkeling zou niet in lijn zijn met het beleid dat er op is gericht het lot van patiënten met een weesziekte te verbeteren, zoals door de Minister van VWS uiteengezet in een brief naar de Voorzitter van de Tweede Kamer (14).

Op basis van bovenvermelde argumenten zijn wij het oneens met de conclusie van CVZ in het conceptadvies dat de aanspraak op alglucosidase alfa beperkt zou moeten worden tot de klassieke vorm van de ziekte van Pompe en pleiten wij voor een continuering van de verzekerde aanspraak op alglucosidase alfa voor patiënten met zowel de klassieke als de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. In het algemeen vinden wij het van belang dat innovatieve weesgeneesmiddelen voor ziekten waar nu nog geen, of geen optimale, therapie beschikbaar is, ontwikkeld blijven worden en beschikbaar komen en blijven.

Met vriendelijke groet,

Lars W. Wormhoudt
Associate Director Market Access

Bert de Jong
General Manager

C.C.

- Commissie Farmaceutische Hulp (CFH, t.a.v. dhr. M. van der Graaff)
- Orde van Medisch Specialisten (OMS)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ, t.a.v. dhr. H. Kemna)
- Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF)
- Vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland (NEFARMA, t.a.v. dhr. J. Oltvoort)
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU, t.a.v. mevr. R. Poll)
- Erasmus MC, Afdeling kindergeneeskunde, deelspecialisme Metabole Ziekten en Genetica (t.a.v. Prof. Dr. A.T. van der Ploeg)
- Vereniging Spierziekten Nederland (VSN, t.a.v. mevr. R. Broekgaarden)

genzyme

Referenties

1) EMINET/The London School of Economics and Political Science. 'Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience'; draft version, 15 mei 2012
2) CVZ rapport. 'Voorwaardelijke toelating/financiering van zorg', 6 april 2012
3) Brief minister van VWS. 'Reactie op CVZ adviezen', Z-3119679, 15 juni 2012
4) Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care 2007; 23:36-42
5) Boon W. Rapport Universiteit van Utrecht in opdracht van de stuurgroep weesgeneesmiddelen. 'Doelmatigheidsonderzoek weesgeneesmiddelen, analyse en toekomstperspectieven', juli 2011
6) Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? QJMed 2005; 98:829-36
7) Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. Nature Reviews Drug Discovery 2010; 9:921-929
8) Kreeftmeijer-Vegter AR, van Veldhuizen CKW, de Vries PJ. Weesgeneesmiddelen: beschikbaarheid, betrouwbaarheid en bekostiging. NTvG 2012; 156:A4252
9) The Committee for orphan Medicinal products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. Nature Reviews Drug Discovery 2011; 10:341-349
10) Stichting farmaceutische kengetallen. Data en feiten 2011 http://www.sfk.nl/pdf-documenten/data-en-feiten/data-en-feiten-2011
11) Rijksbegroting 2012. http://www.gezondheidszorgbalans.nl/kosten/zorguitgaven/totale-zorguitgaven/ http://www.rijksbegroting.nl/2012/voorbereiding/begroting?hoofdstuk=40.25
12) Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JHJ, Sandkuijl LA, Reuser AJJ, van der Ploeg AT. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur. J. Hum. Gen. 1999; 7:713-716
13) Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. Orphanet J. Rare Dis. 2011; 6:1-10
14) Brief minister van VWS. 'De Nederlandse strategie met betrekking tot zeldzame ziekten', GMT/IB/3096637, 29 februari 2012

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Raad van Bestuur

College van Zorgverzekeringen (CVZ)
T.a.v. Mw. mr. M. van der Veen-Helder – Hfd Zorgadvies &
Dr. M van der Graaff - Secretaris CFH
Postbus 320
1110 AH Diemen

Doorkiesnummer 010 7035060
Faxnummer 010 7035306
Intern postadres He 222
E-mail r.maas@erasmusmc.nl
Ons kenmerk RvB333807/EC/ds
Datum 12 juli 2012

Betreft Reactie consultatie advies alglucosidase alfa (Myozyme ®)

Postadres
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Bezoekadres
's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam

Parkeergarage
Westzeedijk 361
3015 AA Rotterdam

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder en dr. Van der Graaff,

Hierbij willen wij (als behandelaars) vanuit het Erasmus MC reageren op het concept rapport "Advies alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe'" dat voorgelegd zal worden aan de ACP.

Toelichting:
De ziekte van Pompe: het klinisch spectrum en de werking van therapie

De ziekte van Pompe is een lysosomale glycogeen stapelingsziekte veroorzaakt door een erfelijke tekort aan het enzym alfa -glucosidase. De mate van enzymdeficiëntie bepaalt de ernst van de ziekte. Patiënten met de klassiek infantiele vorm maken geen actief alfa-glucosidase en hebben de meest ernstige vorm. Zij hebben vaak al symptomen bij geboorte, leren niet omrollen, zitten of staan en overlijden zonder behandeling binnen het eerste jaar aan algehele spierzwakte door insufficiëntie van ademhalingsspieren en hartfalen. Oudere kinderen en volwassenen, die de ziekte krijgen, hebben enige restactiviteit van het enzym en daardoor een langzamer progressieve vorm. Zij worden door toenemende spierzwakte uiteindelijk afhankelijk van een rolstoel en beademingsapparatuur en overlijden vaak vroegtijdig door ademhalingsproblemen. Zowel de ernst van de mutaties in het alfa-glucosidase gen, als de ziekte duur zijn bepalend voor de ernst van de ziekte. Daarom zijn kinderen met de ziekte van Pompe per definitie slechter af dan volwassenen.
De therapie Myozyme® (recombinant humaan alfa-glucosidase) is een intraveneuze therapie en er op gericht het erfelijk alfa-glucosidase tekort in individuele spiercellen te herstellen en spierkracht en functie van patiënten te behouden of te verbeteren. Trials bij patiënten met de klassiek infantiele vorm hebben aangetoond dat Myozyme® de (beademingsvrije) overleving en de motorische uitkomst van patiënten met de klassiek infantiele vorm significant verbetert. Een placebo gecontroleerde studie bij volwassenen liet zien dat aan het einde van studie volwassenen met de ziekte van Pompe die Myozyme kregen significant verder konden lopen en een significant betere longfunctie hadden dan de patiënten die behandeld werden met placebo. Middels het op verzoek van CVZ uitgevoerde doelmatigheidsonderzoek werd daarnaast aangetoond dat Myozyme een significant effect heeft op de spierkracht van volwassenen (voor start nam de spierkracht af en na start nam deze toe; ook de verandering was significant) en op de overleving van volwassenen.

Voorzitter
prof. dr. H.A. Büller

Decaan/Vice-voorzitter
prof. dr. H.A.P. Pols

Leden
mw. E.R. Carter MBA

Secretaris
Drs. R.J. Maas

Onze reactie:

Het Erasmus MC onderschrijft ten zeerste de conclusies van het CVZ dat de ziekte van Pompe een ernstige ziekte is, dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten met de ziekte van Pompe, dat alglucosidase alfa (Myozyme®) dus bewezen effectief is bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe en dat de ziekte door zijn ernst een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

Wij kunnen ons absoluut niet vinden in het voorlopig advies van CVZ om alglucosidase alfa (Myozyme®)

1. alleen te vergoeden voor patiënten met de klassiek infantiele vorm in een dosis van 20 mg/kg/2 weken en potentieel niet in een hogere dosering.
2. niet meer te vergoeden en uit te sluiten bij oudere kinderen en volwassenen.

Wij zijn van mening dat, indien dit voorlopig advies wordt opgevolgd, dit de gezondheid van onze patiënten (baby's, oudere kinderen en volwassenen met de klassieke en niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe) ernstig schaadt of zelfs hun leven in gevaar brengt.

Daarnaast heeft het voorlopig advies niet alleen consequenties voor patiënten met de ziekte van Pompe, maar is er ook sprake van een veel bredere implicatie, die wij hieronder uiteen zullen zetten.
Wij verzoeken het CVZ daarom zijn voorlopig advies te herzien.

A. De ziekte van Pompe, de eerste behandelbare erfelijke spierziekte en het resultaat van 25 jaar Nederlands onderzoek

Het Erasmus MC ziet het als academisch medisch centrum als één van haar belangrijkste taakstellingen om innovatieve behandelingen te ontwikkelen voor patiënten met als doel hun gezondheidssituatie te verbeteren. Met de ontwikkeling van enzymtherapie voor de ziekte van Pompe is het Erasmus MC er in geslaagd om vanuit het laboratorium een daadwerkelijke therapie (translationeel onderzoek) te ontwikkelen voor een ziekte die voorheen onbehandelbaar was. Sinds 1985 investeert het Erasmus MC (onder leiding van Arnold Reuser en Ans van der Ploeg) in het ontwikkelen van innovatieve behandelingen voor de ziekte van Pompe. Belangrijke stappen in het onderzoek waren: klonering van het alfa-glucosidase gen, genereren van een knock-out muismodel voor de ziekte, ontwikkelen van biotechnologische productiemethoden voor recombinant humaan alfa-glucosidase in melk van transgene dieren in Chinese hamster ovariumcellen, het uitvoeren van haalbaarheidsstudies in gekweekte cellen van patiënten en in muizen met de ziekte van Pompe en uiteindelijk de eerste klinische trial wereldwijd. Deze stappen zijn instrumenteel geweest voor de huidige beschikbare behandeling en nog steeds investeert het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten in het Erasmus MC, als internationaal expertise centrum op het gebied van de ziekte van Pompe, in het verbeteren van de behandeling en het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden, die potentieel effectiever, mogelijk goedkoper, en/of minder vaak hoeven te worden toegepast. Ook voor deze verdere innovatie is het belangrijk het lange termijn effect van huidige behandelmethode te leren kennen om uiteindelijk te bepalen wat het best haalbare is voor patiënten.

Met het beschikbaar komen van enzymtherapie is de ziekte van Pompe wereldwijd de eerste behandelbare erfelijke spierziekte. Ook is het voor de eerste keer dat er vanuit Nederland een succesvolle behandeling voor een erfelijke weesziekte werd ontwikkeld. Hiermee zet Nederland zich ook als kennisland internationaal op de kaart. De ontwikkeling heeft daarmee een bredere implicatie dan voor de ziekte van Pompe alleen. Het leert niet alleen hoe men basaal wetenschappelijk onderzoek kan vertalen naar een therapie voor patiënten (translationeel onderzoek), maar ook hoe men als academisch medisch centrum kennis valoriseert. Daarnaast leert de ziekte van Pompe ons, als eerste behandelbare spierziekte, veel over spierregeneratie en herstel. Dit is ook weer belangrijk voor andere spierziekten waar nieuwe behandelingen voor in ontwikkeling zijn (zoals de ziekte van Duchenne of mitochondriale myopathieën). Kortom de ontwikkeling van deze innovatieve behandeling voor de ziekte van Pompe dient een breder maatschappelijk belang.

Het onderzoek naar behandelmethoden voor de ziekte van Pompe werd aanvankelijk gesteund vanuit collectebusfondsen (Prinses Beatrix Fonds en Stichting Sophia Wetenschappelijk Onderzoek) en later ook vanuit de overheid (ZonMw, TI Pharma), de Europese Unie (European Union, 7th Framework Programme, internationale samenwerking met verschillende gerenommeerde onderzoekscentra) en de industrie.

B. Het uitbrengen van een advies om Myozyme® voor kinderen en volwassenen met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe potentieel niet te vergoeden, is prematuur en maatschappelijk onverantwoord.

Myozyme® (alglucosidase Alfa, recombinant humaan alfa-glucosidase uit CHO cellen) werd uiteindelijk in 2006 geregistreerd door de EMA en de FDA. Dit gebeurde uiteindelijk op basis van een "pivotal" trial bij 16 patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe (Kishnani et al. 2007, Neurology). Pas eind 2005 begin 2006 startte de multicenter internationale placebo gecontroleerde studie bij 90 volwassenen (waaraan het Erasmus MC als grootste trial centrum deelnam). De resultaten van deze studie werden gepubliceerd in 2010 in het gerenommeerde tijdschrift "The New England Journal of Medicine" (van der Ploeg et al.). Sinds 2007-2008 startten geleidelijk aan meer kinderen en volwassen met de inmiddels geregistreerde Myozyme behandeling. Begin 2011, op t=4, werden als onderdeel van het doelmatigheidsonderzoek door het Erasmus MC de resultaten van aanvullend onderzoek in de Nederlandse patiëntengroep aan het CVZ/CFH gepresenteerd. Voor het merendeel van de volwassen patienten waren toen slechts data van maximaal 2-3 jaar Myozyme behandeling beschikbaar voor analyse. Voor de door het Erasmus MC uitgevoerde studie waarin het effect van Myozyme op survival in een internationaal cohort van 283 volwassen patiënten met de ziekte van Pompe werd aangetoond, was de mediane follow-up tijd na start van enzymtherapie 4 jaar.

Het Erasmus MC beschouwt het als zeer bijzonder dat zo kort na de introductie van een middel op markt al zeer belangrijke effecten bij volwassen patiënten konden worden aangetoond, zoals verlenging van overleving. Dit wijst er ook op dat alglucosidase alfa als behandeling ook effect sorteert bij volwassen patiënten die zeer ernstig zijn aangedaan, omdat deze patiënten het meeste risico lopen te overlijden.

Desalniettemin vinden wij dat de periode tot t=4 na introductie van Myozyme in Nederland veel te kort is om voor een chronische erfelijke spierziekte als de ziekte van Pompe de lange termijnprognose definitief te bepalen en al zeker om definitieve richtlijnen (in en exclusie criteria)

voor de toekomst voor behandeling van patiënten op te stellen. Het risico bestaat dan ook dat het CVZ door haar voorlopig advies de toekomstige toepassing van Myozyme voor het merendeel van de patiënten onmogelijk maakt terwijl de leercurve ten aanzien van hoe en wanneer patiënten met de ziekte van Pompe het best behandeld kunnen worden net begonnen is.

Meer complete datasets dan verzameld door het Erasmus MC en waarop nu beter beslissingen genomen kunnen worden zijn er tot dusverre niet. Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten in het Erasmus MC beschikt, mede door centralisatie van de zorg in Nederland, haar lange historie ten aanzien van onderzoek naar de ziekte van Pompe, haar internationale samenwerking en haar gerenommeerde internationale positie, als grootste expertise centrum op het gebied van de ziekte van Pompe wereldwijd in vergelijking tot andere internationale centra, over de meest complete en uitgebreide follow-up dataset van behandelde en onbehandelde patiënten.

Het Erasmus MC concludeert dan ook als internationaal expertise centrum dat het advies om grote groepen patiënten vroegtijdig uit te sluiten van behandeling met een adequate dosering allereerst de gezondheid van patiënten (baby's, oudere kinderen en volwassenen) met de ziekte van Pompe ernstig bedreigt. Ten tweede vindt zij het onethisch en maatschappelijk onverantwoord om een bewezen effectieve behandeling eerst toe te kennen aan patiënten en daarna weer te ontnemen. Ten derde brengt het een halt toe aan het vergaren van wetenschappelijke kennis rond de eerste beschikbare behandeling voor een erfelijke spierziekte. Ten vierde brengt het huidige en toekomstige initiatieven ten aanzien van de ontwikkeling van andere weesgeneesmiddelen voor zeldzame erfelijke (spier) ziekten in gevaar.

Indien het voorlopig advies van CVZ wordt opgevolgd, rijst zelfs de vraag of het nog wel zinvol om in de toekomst innovatieve behandelingen voor weesziekten te ontwikkelen als uiteindelijk toch blijkt dat deze weesgeneesmiddelen onbetaalbaar zijn. De Nederlandse overheid dient ons inziens daarom in de toekomst vooraf richtlijnen op te stellen ten aanzien van de bekostiging van weesgeneesmiddelen en niet achteraf, zoals nu gebeurt, en waarvan onze patiënten de dupe dreigen te worden. Het Erasmus MC wil met haar thans opgedane kennis de overheid hierin graag adviseren. Daarnaast is door CVZ en het Ministerie van VWS in recente presentaties de mogelijkheden van prijs- en kostenafspraken met de industrie naar voren gebracht. Deze mogelijkheden om de kosten te beteugelen verdienen een gerede kans boven het uitsluiten van behandeling van patiënten.

C. Het Erasmus MC streeft naar een zo goed mogelijke toekomst voor patiënten; daarbij hoort ook het toestaan van een hogere dosering voor bepaalde patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe

Onomstotelijk staat vast dat de standaarddosering 20 mg/kg per twee weken de overleving van kinderen met de infantiele vorm van de ziekte van Pompe en de motorische uitkomst sterk verbetert.
Over de afgelopen jaren hebben wij als behandelaars in het Erasmus MC geleerd dat tijdig starten van de behandeling enorm belangrijk is om het tij te keren en dat het moeilijk is ademhalingsinsufficiëntie, indien eenmaal opgetreden, weer ongedaan te maken, maar ook dat het ene kind soms beter op deze standaarddosering reageert dan het andere. Dit verklaart onder andere waarom kinderen met de klassiek infantiele vorm, ondanks Myozyme behandeling, soms toch overlijden of niet leren lopen of toch afhankelijk worden van beademing.

De ziekte van Pompe is namelijk bij onbehandelde patiënten met de klassiek infantiele vorm een zeer snel progressieve aandoening en leidt binnen gemiddeld 6-8 maanden tot volledige en irreversibele destructie van alle skeletspieren inclusief de spieren om te leren lopen en de ademhalingsspieren. De balans is uiterst delicaat en behandeling een uitdaging.

Door indicatierichtlijnen aan te scherpen proberen wij met het daarvoor in het leven geroepen Erasmus MC indicatieteam voortdurend om de uitkomst van patiënten steeds verder te verbeteren. Wij zijn daar succesvol in, maar het vraagt soms ook om moeilijke beslissingen. In verschillende situaties hebben wij in overleg met ouders besloten om af te zien van behandeling omdat kinderen te ernstig waren aangedaan. In andere gevallen werd besloten niet over te gaan tot beademing met ook een desastreus gevolg. Bij weer andere kinderen werd op basis van hun klinische conditie (en op basis van gefundeerde wetenschappelijke overwegingen) besloten tot starten met een hogere dosis om hun kansen te vergroten. De voorlopige resultaten laten zien dat dit beleid leidt tot een verdere verbetering van de overleving en de motorische uitkomst van kinderen met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe die behandeld worden met Myozyme. Vier kinderen die van meet af aan behandeld werden met een hogere dosering overleefden tot dusverre allen beademingsvrij en leerden alle vier lopen. Zij presteerden beter dan een referentiegroep van 6 kinderen, die met een lagere dosis werden behandeld. Voorlopige resultaten werden gepresenteerd in de repliek, die werd ingediend door het Erasmus MC op 31 december 2012 naar aanleiding van conceptversies van het Farmacotherapeutisch rapport, het rapport uitkomstenonderzoek en het kosteneffectiviteitanalyses (november 2012). Thans is een wetenschappelijk publicatie over de voorlopige resultaten in voorbereiding. Deze zal vertrouwelijk aan het ACP worden toegezonden voor de vergadering in september a.s.

Wij willen benadrukken dat het hierbij gaat om zeer kleine patiëntenaantallen. Verder onderzoek, bij voorkeur in internationaal verband, is nodig om precies te bepalen welke kinderen uiteindelijk het meeste baat hebben bij behandeling met een hogere dosering. Op dit moment kunnen wij onvoldoende de risico's overzien wat er gebeurt als wij kinderen terug te zetten in dosering. In het verleden hebben wij geleerd dat eenmaal verloren mijlpalen niet of zelden teruggewonnen worden. Het Erasmus MC concludeert ook hier dat er meer tijd nodig is om definitieve richtlijnen op te stellen en dat het potentiële voorlopig advies van CVZ om een hogere dosis niet te vergoeden op dit moment onverantwoorde gezondheidsrisico's voor patiënten met zich meebrengt.

Daarnaast wordt in internationaal verband, inclusief in het Erasmus MC, onderzoek gedaan naar de rol van antilichamen en de rol van CRIM status bij patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe. Ook het implementatie van deze resultaten zal naar verwachting op termijn de therapieresultaten verder verbeteren.

D. Nader onderzoek dient verricht te worden om lange termijn effecten te bepalen bij kinderen en volwassenen met de ziekte van Pompe en groepen patiënten te identificeren die het meest baat hebben bij de behandeling. Op t=0 was reeds duidelijk dat de behandeling met Myozyme® niet kosteneffectief zou zijn.

Het CVZ zet de overlevingswinst van patiënten met de klassiek infantiele vorm af tegen die van patiënten met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe en concludeert dat Alglucosidase Alfa de overleving van kinderen en volwassenen met de niet klassieke vorm "slechts"

met 2 jaar verlengt. Deze conclusie is ons inziens misleidend en doet afbreuk aan de geobserveerde onderzoekresultaten.

Dit willen wij onderbouwen met de volgende punten:

1) Als expertisecentrum vinden wij het juist heel bijzonder dat wij 5 jaar na introductie van behandeling bij een zeldzame aandoening al een overlevingswinst hebben aangetoond. Analyse van 283 prospectief vervolgde **volwassen** patiënten toont met statistische significantie aan dat volwassen patiënten bij behandeling een tweemaal grotere kans hebben om te overleven dan zonder behandeling. Deze analyses corrigeren voor selectie bias, en deze empirische studie moet ons inziens ook meegenomen worden in de overweging. De resultaten van deze studie zijn recentelijk ter publicatie aangeboden en zullen voorgelegd worden aan de ACP.
2) Het CVZ baseert zich in haar conclusie ten aanzien van survival op de uitkomsten van een modellering door het iMTA (Institute of Medical Technology Assessment). In dit model is gebruik gemaakt van extrapolatie van gegevens. Dit brengt onzekerheid met zich mee, vooral omdat deze gebaseerd zijn op een relatief korte follow-up periode en relatief beperkt aantal patiënten. Deze onzekerheid is bij zeldzame aandoeningen nog groter dan bij andere ziekten. De werkelijke overlevingswinsten na 40 jaar zijn dus niet geobserveerd. Kosteneffectiviteitonderzoek wordt bemoeilijkt door kleine patiëntenaantallen. Onder de gegeven omstandigheden van kleine aantallen patiënten en hoge prijs is het onwaarschijnlijk dat de behandeling met Myozyme kosteneffectief zou zijn. In nationale- en internationale debatten komt echter ook naar voren dat de kosteneffectiviteitratio voor de behandeling mogelijk niet overeenkomt met de maatschappelijk preferenties.

   Nota bene, voor alle partijen was het voor aanvang van het doelmatigheidsonderzoek (t=0) reeds duidelijk dat de behandeling met alglucosidase alfa nooit kosteneffectief zou blijken. Desondanks zijn het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten van het Erasmus MC en het iMTA (Erasmus Universiteit) een samenwerking aangegaan in de wetenschap dat zij op basis van hun expertise een pioniersrol zouden kunnen spelen in het gebruik van kosteneffectiviteitonderzoek bij weesgeneesmiddelen. Deze samenwerking heeft voor beide partijen geleid tot constructieve inzichten in de problematiek rond kosteneffectiviteitonderzoek bij weesgeneesmiddelen. Deze kennis delen wij graag met het CVZ in het kader van beleidsvorming in de toekomst.

3) In haar concept rapport van het CVZ wordt een belangrijke vraag gesteld: wie zijn de patiënten die goed reageren op de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®). Met deze vraag zijn wij volop bezig middels onderzoek naar prognostische factoren ten aanzien van de behandeluitkomst. Dit onderzoek draagt bij aan de ontwikkeling van start en stopcriteria bij de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®).

4) Het Erasmus MC maakt zich ook ernstig zorgen over het feit dat het CVZ advies geen onderscheid maakt tussen kinderen en volwassenen met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe in haar voorlopig advies Myozyme niet meer te vergoeden en uit te sluiten. De meeste door ons gepresenteerde gegevens over de ziektelast en effecten van enzymtherapie komen enerzijds uit studies bij volwassenen met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe en anderzijds bij kinderen met de klassiek infantiele vorm.

De gegevens verkregen bij volwassenen, kunnen niet zomaar doorgetrokken worden naar kinderen met de niet klassieke vorm, die per definitie door de ernst van de mutaties in het alpha-glucosidase gen en/of hun vroege presentatie een slechtere prognose hebben.
De ziektelast zal dus in werkelijkheid voor kinderen hoger uitvallen. Dit betekent ook dat de kosteneffectiviteitanalyses waarschijnlijk gunstiger uitvallen voor deze patiënten indien zij apart geanalyseerd zouden worden, te meer omdat kosten van behandeling lager zijn voor deze groep patiënten.

Concluderend:
Het Erasmus MC onderschrijft de conclusies van het CVZ dat de ziekte van Pompe een ernstige ziekte is, dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten met de ziekte van Pompe en dat alglucosidase alfa (Myozyme®) dus bewezen effectief is bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe.

De ziekte rechtvaardigt door zijn ernst een claim op de solidariteit.

Ook onderschrijft het Erasmus MC de bewering dat indien het geneesmiddel wordt uitgeslopen vanuit het verzekerde pakket er geen alternatieve behandeling beschikbaar is met vergelijkbaar effect.

Het is voor ons als artsen dan ook onbegrijpelijk dat het CVZ adviseert om deze behandeling niet meer ter vergoeden voor kinderen en volwassen met de niet klassieke vorm en een dosisbeperking op te leggen voor patiënten met de klassiek infantiele vorm.

Wij zijn van mening dat, indien dit voorlopig advies wordt opgevolgd, dit de gezondheid van onze patiënten (baby's, oudere kinderen en volwassenen met de klassieke en niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe) ernstig schaadt of zelfs hun leven in gevaar brengt. Met name vinden wij het onethisch om patiënten, die eerst ingesteld zijn op een effectieve behandeling, die behandeling nu weer te ontnemen. Het is dan ook te verwachten dat een dergelijke drastische maatregel zal leiden tot maatschappelijke onrust.

De behandelend artsen zijn van mening dat een bewezen effectieve therapie te allen tijde beschikbaar moet zijn voor onze patiënten. Daarom verzoekt het Erasmus MC het College om haar advies aan de Minister met betrekking tot het vergoeden van alglucosidase alfa voor patienten met de niet-klassieke vorm bij te stellen en een aangepaste hogere dosering beschikbaar te stellen voor patiënten met de klassieke vorm.

Tevens wijzen wij op het belang van aanvullend onderzoek naar langetermijn effecten van behandeling met alglucosidase alfa en prognostische factoren. Met behulp van dit aanvullend onderzoek kunnen mogelijk in de toekomst richtlijnen ten aanzien van behandeling worden aangescherpt.

Ook wijzen wij op de bredere maatschappelijke implicaties en consequenties van het voorlopig advies voor de ontwikkeling van innovatieve behandelingen en het beschikbaar komen van weesgeneesmiddelen voor zeldzame erfelijke ziekten in het algemeen.

Wij zijn ons bewust van de stijgende kosten binnen de gezondheidszorg en de keuzes die het CVZ gedwongen wordt om te maken. Toch willen wij benadrukken dat de discussie over de prijs, met name in zo'n laat stadium, niet ten koste moet gaan van onze patiënten.

Wij voorspellen dat in de toekomst meer discussie zal ontstaan over de vergoeding van weesgeneesmiddelen. Wij zijn graag bereid om onze ervaringen en expertise te delen en mogelijk een adviserende rol te spelen voor het CVZ en het Ministerie van VWS.

Hoogachtend,

Mw. E.R. Carter MBA
Raad van Bestuur Erasmus MC

Prof. dr. A.T. van der Ploeg
Hoofd Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten Erasmus MC

Dr. L. Hakkaart
Universitair Hoofd Docent, iMTA, Erasmus Universiteit Rotterdam

nefarma
vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland

College voor Zorgverzekeringen
T.a.v. mevrouw mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd afdeling Zorg Advies
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Den Haag, 11 juli 2012

Kenmerk: JO/JO/2012/01267
Betreft: Reactie consultatie adviezen Replagal®, Fabrazyme® en Myozyme®

Geachte mevrouw Van der Veen,

Graag wil Nefarma reageren op de door u toegestuurde adviezen betreffende de continuering van de vergoeding via de basisverzekering van agalsidase alfa (Replagal®),agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase alfa (Myozyme®).

Nefarma begrijpt dat het CVZ bij de herbeoordeling van deze geneesmiddelen met een moeilijk dilemma is geconfronteerd.

Tot nu toe gebruikt het CVZ geen vaste grens bij het vaststellen of een geneesmiddel kosteneffectief is, maar laat zij dit afhangen van de ernst van de aandoening en het aantal patiënten. Bij de thans onderzochte geneesmiddelen vallen de kosten per Qaly ver buiten de range die het CVZ normaal hanteert in vergelijking met vaker voorkomende aandoeningen. Wij begrijpen de motivatie van het CVZ niet waarom in dit kader voor twee geneesmiddelen geen en voor één geneesmiddel wel een positief advies wordt gegeven. Daarnaast is het vreemd dat deze discussie pas plaatsvindt bij de herbeoordeling op T=4. Naar onze mening zou het beter zijn geweest dit op T=0 te doen of nog eerder, zoals dat in sommige andere landen al gebeurt (bijvoorbeeld UK).
Ook op T=0 was duidelijk dat de kosten per Qaly hoog zouden uitvallen. Onnodig doelmatigheidsonderzoek en de daarmee gepaard zijnde kosten hadden dan voorkomen kunnen worden. Daarbij komt het probleem dat 'klassiek' doelmatigheidsonderzoek met weesgeneesmiddelen in het algemeen lastig is uit te voeren, onder meer doordat deze geneesmiddelen voorgeschreven worden bij zeldzame aandoeningen, waarbij het gaat om zeer kleine hoeveelheden patiënten. Graag verwijzen wij hierbij naar het bijgevoegde artikel van Michael Drummond uit Eurohealth 2008. Veel belangrijker echter is dat er voor patiënten bepaalde verwachtingen zijn geschapen in de afgelopen jaren door de geneesmiddelen wel te vergoeden.

Vanaf 1 januari 2012 bestaat de mogelijkheid om in het kader van voorwaardelijke financiering nadere afspraken te maken met VWS/CVZ. De vraag is waarom het CVZ niet adviseert om met de registratiehouders en andere betrokkenen in overleg te gaan. Juist voor dit type geneesmiddelen is het noodzakelijk dat er gezamenlijk naar oplossingen moet worden gezocht.
De nu voorliggende adviezen van het CVZ gaan in tegen het beleid dat de minister heeft ingezet om het lot van patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren. Daarnaast ontbreken op dit moment de juridische randvoorwaarden voor wat betreft de operationalisering van de uitstroom op basis van kosteneffectiviteit (wij verwijzen hierbij naar onze brief van 6 juli 2012 (kenmerk: MD/JOI2012101157).

Prinses Margriet Julianaplein 39 | Postbus 11623 | T +31 (0) 70 313 22 22 | Bankrekening | KvK Uitgeest 40482407 | Bank ABN AMRO 41 52 [illegible]
2595 AK Den Haag | 2502 AB Den Haag | F +31 (0) 70 313 22 20 | [illegible] | BTW NL 8029.99.266.B01 | [illegible]

Farmaceutische bedrijven wordt vaak verweten alleen maar geneesmiddelen voor grote indicaties te willen ontwikkelen. Het kan naar onze mening niet zo zijn dat overheden onderzoek naar zeldzame ziekten aan de voorkant stimuleert om dan vervolgens aan de achterkant de vergoeding op slot te gooien. De EU heeft een zeer effectief stimuleringsbeleid opgezet, bestaande uit 10 jaar marktexclusiviteit, centrale registratie in de Europese Unie, advies bij opstellen van onderzoeksprotocollen en registratieaanvragen, en reductie van registratiekosten voor het nieuwe middel. Daarnaast moeten de individuele lidstaten nationale stimuleringsmaatregelen nemen.

Het ontwikkelen van geneesmiddelen kost veel geld. Het klinisch onderzoek is daarbij een belangrijke kostenpost. Ook het ontwikkelen van ziektebekendheid, educatie en tijdige en correcte diagnostiek voor dit soort zeldzame aandoeningen brengt veel "ontginningswerk" en relatief hoge kosten met zich mee in vergelijking met andere geneesmiddelen (er is niet al vanaf het begin een grote populatie die in korte tijd behandeld kan gaan worden met het product). Het is daarom wenselijk dat onderzocht wordt in hoeverre het mogelijk is dat overheden reeds in de vroege fase al overgaan tot het geven van vergoeding. In Frankrijk is daar al enige ervaring mee (ATU - Authorisation Temporary Use).
Dit vereist een goede samenwerking tussen overheid en farmaceutische bedrijven. Naar onze mening is dit de beste mogelijkheid om te voldoen aan de wens van de overheid ook voor kleine ernstige aandoeningen geneesmiddelen te ontwikkelen.

Met vriendelijke groet,

Jan Oltvoort
Senior Beleidsadviseur Gezondheidseconomie

Cc.: Dhr. drs. H.R. Hurts (VWS)

Bijlage: Artikel Michael Drummond uit Eurohealth 2008

Challenges in the economic evaluation of orphan drugs

Michael F Drummond

Summary: Increasing pressures on health care budgets have led to a growing interest in the use of economic evaluation in reimbursement decisions for drugs and other health technologies. Although economic evaluation methods are becoming more established internationally, doubts have been raised about their use in drugs for rare diseases (often known as 'orphan drugs'). This paper discusses the potential deviation between social value and cost-effectiveness, the impact of rarity on the estimation of the cost-effectiveness ratio and the key questions surrounding the economics of orphan drugs.

Keywords: cost-effectiveness analysis, health policy, resource allocation.

Increasing pressures on health care budgets have led to a growing interest in the use of economic evaluation in reimbursement decisions for drugs and other health technologies. Under this approach, an assessment of value for money is undertaken by comparing the incremental costs of the new technology (with respect to relevant existing technologies) with the incremental benefits. The incremental benefits are normally defined in terms of health gain, either by use of a generic measure such as the quality-adjusted life-year (QALY), or by use of a relevant clinical outcome for the disease area concerned.

The economic evaluations do not, of themselves, determine whether a given health technology gives good value for money. This has to be judged against an external standard, such as the cost-effectiveness of interventions that are already funded in the health care system, or an explicit benchmark (or threshold) of willingness-to-pay for a unit of health gain. For example, in England and Wales, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) operates a threshold range of £20,000–£30,000 per QALY gained.[1] Health technologies with an incremental ratio of less than £20,000 per QALY gained are highly likely to be reimbursed; those with a ratio in excess of £30,000 would require other arguments in order for them to be funded.

NICE is unusual in being so specific about its decision-making threshold. Most reimbursement agencies do not reveal their thresholds and, in the case of agencies not using a generic measure like the QALY, such thresholds would be hard to infer.

Although economic evaluation methods are becoming more established internationally,[2] doubts have been raised about their use in drugs for rare diseases. Most of the orphan drugs appraised to date have cost-effectiveness thresholds well in excess of the 'accepted' level and would not be reimbursed according to conventional criteria. McCabe *et al* [3,4] argue that this is not an argument for treating orphan drugs any differently from pharmaceuticals in general and question whether there should be any premium for rarity. On the other hand, Drummond *et al* [5] argue that there may be more to assessing the social value of health technologies than the estimation of the incremental cost-effectiveness ratio. Therefore this paper discusses (i) the potential deviation between social value and cost-effectiveness (ii) the impact of rarity on the estimation of the cost-effectiveness ratio and (iii) the key questions surrounding the economics of orphan drugs.

Potential deviation between social value and cost-effectiveness

As mentioned above, the denominator in the cost-effectiveness ratio is usually a measure of health gain, typically the QALY. In addition, QALYs in the calculation are normally equally weighted; that is, a gain of one QALY is considered to be the same no matter to whom it accrues.

However, an analysis of decisions by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australia[6] showed that, while decisions followed a general cost-effectiveness logic, it was clear that other factors were taken into account. George *et al* give several reasons for the apparent deviation from the cost-effectiveness criterion. These include the lack or inadequacy of alternative treatments for the disease concerned, perceived need in the community, seriousness of the patient's condition, pursuit of equity, the rule of rescue, as well as access and affordability from the patient perspective and financial implications for the government.

The extent to which these factors do, or should, impact on health care decision-making is a matter for discussion and debate. However, it is clear that most orphan drugs are for serious conditions, for which other treatments may not be available. Orphan drugs also tend to be expensive on a per patient basis, but have limited impact on the health care budget as a whole, as there are so few patients with these health conditions.

Michael F Drummond is Professor of Health Economics, Centre for Health Economics, University of York and part-time Professor, LSE Health, London School of Economics and Political Science. Email: md18@york.ac.uk

Rarity and the cost-effectiveness ratio

The most obvious impact of rarity on cost is that, because the patient population for most orphan drugs is very small, the costs of research and development (R&D) need to be recovered by charging a much higher cost per patient than for drugs with large sales potential. Although there is some evidence of a relationship between the size of the population and annual treatment cost,[7] the pricing of all drugs (including orphan drugs) is rather opaque.[4] Therefore, it is not surprising that decision-makers have some doubts about prices charged. The only audited public statement about the costs of R&D of an orphan drug, in the annual accounts of the Genzyme Corporation, suggests that development costs are substantial, although a little lower than the cost of a mainstream pharmaceutical (mainly because the clinical development programme involves smaller patient numbers).

The main impact of rarity on the estimation of effectiveness is that, given the small patient population, it is difficult to enrol sufficient numbers of patients in clinical studies. Also, because of small numbers, the epidemiology of rare diseases is less well understood, making the projections of long-term benefit, beyond the end of the trial, or from surrogate markers to final clinical outcomes, more speculative. This greatly increases the uncertainty facing the decision-maker when considering orphan medicines.

Key questions surrounding the economics of orphan drugs

How much efficiency is the public willing to trade for access to orphan drugs?

Given their lack of cost-effectiveness, the funding of orphan drugs can only be justified if the public is willing to give up some of the overall health gain produced by the health care system, because access to treatments for rare diseases is perceived to be a socially valuable objective. More exploration of this issue is required, either by surveying members of the public, or by using the 'person trade-off' (PTO) approach to estimating QALYs. This approach,[8] estimates QALYs by asking respondents how many individuals, with a given disease receiving treatment, would be equivalent to saving one healthy life.

How can social value best be introduced into the technology assessment process?

If there is, indeed, more to the assessment of social value than cost-effectiveness, these additional elements would need to be incorporated into the assessment process. A different way of weighting QALYs, either by use of the PTO approach or another set of equity weights, would be one option. The other main approach would be a structured discussion, whereby the various identified factors (for example, condition seriousness) would be discussed alongside data on cost-effectiveness.

The latter approach is already used to some extent by NICE.[1] More research is required on the pros and cons of the different approaches to introducing the consideration of social value into the technology assessment process.

How can we ensure that the returns from investment in orphan drug development are reasonable?

The European Union, the USA and Japan have offered incentives (such as tax rebates and market exclusivity) to companies willing to invest in clinical research into treatments for rare diseases. However, these incentives are meaningless if the drugs, once developed, are not reimbursed. Therefore, there is an urgent need to harmonise incentives for research with the potential for market access. In many ways, offering incentives for R&D is like putting the cart before the horse. The appropriate way to tackle the problem is to be clearer on what, if anything, society is willing to pay for these treatments. Then manufacturers would then be able to assess whether levels of reimbursement offered provide adequate incentives for investment in the research required.

How can we ensure that funds devoted to the reimbursement of orphan drugs are used appropriately?

It was pointed out that, because of the small number of people with rare diseases, there is often more uncertainty about the clinical benefits from treatment. The best way to deal with this uncertainty is to collect more long-term data on the clinical outcomes for patients receiving treatment, through the establishment of registries. Given the small number of patients in individual countries, there would be a role for international collaboration, through organisations like the EU.

Another step towards securing value for money would be to target therapy to patients achieving substantial clinical benefit. Therefore, it may be necessary to establish stopping rules for patients failing to respond to therapy. In some cases, such stopping rules have been combined with risk-sharing schemes, whereby the manufacturer gives the payer a rebate in cases where the patient's therapeutic response does not reach a pre-defined level. However, such schemes are not simple to devise or monitor. They do not represent a 'magic bullet' for payers concerned about the high cost of orphan drugs.

Conclusions

Orphan drugs present several challenges, both in the assessment of cost-effectiveness and in the development of appropriate funding mechanisms. As illustrated in this article, manufacturers and policy makers might adopt new ways of working together in order to tackle these challenges.

REFERENCES

1. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgements. *British Medical Journal* 2004;329:244–27.

2. Drummond MF, Grubert N. *International Trends in the Use of Health Economic Data*. Waltham MA: Spectrum Report, Decision Resources, 2007.

3. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS. *British Medical Journal* 2005;331:1016–19.

4. McCabe C, Tsuchiya A, Claxton K, Raftery J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: a comment on Drummond et al. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007;23(3):397–404.

5. Drummond MF, Wilson DA, Kanovos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007;23(1):36–42.

6. George B, Harris A, Mitchell A. Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision-making: evidences from pharmaceutical reimbursement in Australia (1991 to 1996). *Pharmacoeconomics* 2001;19:1103–9.

7. Alcimed. *Study on Orphan Drugs*. Paris: Alcimed; 2005.

8. Nord E. The trade-off between severity of illness and treatment effect in cost-value analysis of health care. *Health Policy* 1993;24:227–38.

BioFarmind

Vereniging Biotechnologische Farmaceutische Industrie

College voor Zorgverzekeringen
t.a.v. Mevr mr. M. van der Veen- Helder
Hoofd Afdeling Zorg Advies
Postbus 320
1110 AH Diemen

Betreft: reactie consultatie concept advies agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase alfa (Myozyme®).

Geachte mevrouw Van der Veen,

Graag wil BioFarmind reageren op de door het CVZ uitgebrachte adviezen met betrekking tot de continuering van de vergoeding via de basisverzekering van agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase alfa (Myozyme®).

In de uitgebrachte adviezen wordt voor twee van de drie middelen een negatief advies gegeven. Deze adviezen van het CVZ zijn niet in lijn met het beleid van de minister om de behandelmogelijkheden voor patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren. Daarnaast zijn de middelen ook niet in overeenstemming met het topsectorenbeleid omdat deze adviezen een negatief effect hebben op de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen: Indien deze middelen niet vergoed worden, kunnen de investeringskosten van de middelen zelf, maar ook de kosten die gemoeid zijn met onderzoek en ontwikkeling van middelen die uiteindelijk de markt niet halen, niet terugverdiend worden. Naar onze mening zal dit een negatief effect hebben op het onderzoek naar weesziekten en de ontwikkeling van middelen hiervoor. Dit leidt uiteindelijk tot verminderde kennis over en behandelingsmogelijkheden voor weesziekten.

Het criterium kosteneffectiviteit is doorslaggevend in het advies van het CVZ. Er zitten echter nogal wat haken en ogen aan het gebruik van dit criterium voor weesgeneesmiddelen. Wellicht is dit ook de reden dat het CVZ tot nu toe geen vaste grens hanteerde voor kosteneffectiviteit. Ook in andere landen (met uitzondering van het Verenigd Koninkrijk en Zweden) speelt dit criterium een kleinere of geen rol bij de beslissing om een (wees)geneesmiddel te vergoeden. Voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit is het doelmatigheidsonderzoek van belang.

Plein 22D Postbus 11636 tel(+31) 70 363 4850 info@biofarmind.nl KvK 27250995

BioFarmind
Vereniging Biotechnologische Farmaceutische Industrie

Doelmatigheidsonderzoek voor weesgeneesmiddelen gaat echter onder andere gepaard met kleine aantallen patiënten, een heterogene patiëntengroep en een relatief korte onderzoeksduur. Dit leidt tot een aanzienlijke onzekerheid in de uitkomsten voor de kosteneffectiviteit. Daarnaast is het toepassen van conventionele grenswaarden voor kosteneffectiviteit voor weesgeneesmiddelen lastig te rechtvaardigen en is er meer onderzoek nodig naar alternatieven hiervoor. Bovendien is de maatschappelijk discussie over de uitstroom van noodzakelijke en effectieve zorg op basis van kosteneffectiviteit is nog niet afgerond. Ten slotte ontbreken op dit moment de juridische randvoorwaarden voor wat betreft de operationalisering van de uitstroom op basis van kosteneffectiviteit.

Vanaf begin dit jaar bestaat de mogelijkheid om in het kader van voorwaardelijke financiering nadere afspraken te maken met VWS / CVZ. Het lijkt BioFarmind een goede zaak wanneer de registratiehouders en andere betrokkenen om de tafel gaan. Alleen gezamenlijk kan er gewerkt worden aan een klimaat waarin de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en de beschikbaarheid voor patiënten optimaal is.

Met vriendelijke groet,

Annemiek Verkamman

Directeur BioFarmind

CC: Dhr. Drs. H.R. Hurts

Werkgroep Orphan diseases

Plein 22D Postbus 11636 tel(+31) 70 363 4850 info@biofarmind.nl KvK 27250995

SPIERZIEKTEN NEDERLAND

College voor zorgverzekeringen
t.a.v. Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd afdeling Zorg Advies
Eekholt 4
1110 XH Diemen

Baarn, 13 juli 2012

Betreft: *'reactie consultatie conceptadvies alglucosidase alfa (Myozyme®)'*

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder,

Toen de experimenten met het nieuwe medicijn voor de ziekte van Pompe eind jaren negentig startten, bleken de effecten opzienbarend: baby's die voorheen gedoemd waren om voor hun eerste verjaardag te overlijden ontwikkelden zich tot peuters en kleuters. Mensen die op weg waren naar volledige arbeidsongeschiktheid, hervonden hun spierkracht en konden hun werk hervatten. Een jongen die nog onlangs rolstoelgebonden was geraakt, stond op en wandelde. Het waren gebeurtenissen van welhaast bijbelse proporties.

De betrokken patiënten met de ziekte van Pompe waren natuurlijk euforisch. Zij kregen weer een toekomstsperspectief. Maar niet alleen zij waren opgetogen. Toen Myozyme® in 2006 toegelaten werd, was dat een mijlpaal voor iedereen met een zeldzame aandoening: voor het eerst was het mogelijk om een erfelijke spierziekte effectief te behandelen. Waar voorheen een adequate diagnostiek en gerichte symptoombestrijding het hoogst haalbare waren, bleek het nu mogelijk om progressie tot staan te brengen en zelfs spierkracht terug te winnen. Er was weer hoop voor alle patiënten met een weesziekte. Doorbraken in het onderzoek bleken echt haalbaar.

Deze ontwikkeling was een kroon op het werk van Nederlandse onderzoekers. De ziekte kreeg in de jaren veertig van de vorige eeuw haar naam van de Amsterdamse wetenschapper J.C. Pompe. In Rotterdam werd het onderzoek naar de ziekte met geld van Nederlandse fondsen voortgezet. Met de onderzoeksresultaten kon een

Leids bedrijf een productietechniek ontwikkelen voor het gewenste medicijn. De aanpassing van wet- en regelgeving voor weesgeneesmiddelen enerzijds en de investeringen van de overheid in onderzoek en innovatieve biotechnologische bedrijvigheid leverden uiteindelijk het gewenste effect: een werkend medicijn.

Deze doorbraak betekende ook een grote stimulans voor het onderzoek naar andere weesziekten. In het afgelopen decennium is er een reeks aan wetenschappelijke successen gemeld. De therapie-ontwikkeling heeft een grote vlucht genomen. Het optimisme bij onderzoekers is groter dan ooit. Myozyme® lijkt het eerste spreekwoordelijke schaap te zijn dat de dam is overgestoken.

Ruim honderd patiënten met de ziekte van Pompe in Nederland zijn lid van Spierziekten Nederland. Er bestaat daardoor binnen de vereniging een goed zicht op de aard en het beloop van de ziekte.
De ziekte van Pompe is een zeer grillige aandoening. Ernst en progressie verschillen van persoon tot persoon. Direct na de start van de trials bleek ook dat er een grote variatie was in het effect van het medicijn. Waar de ene patiënt een snel en opzienbarend herstel liet zien, beperkte het effect zich bij een ander tot het feit dat er geen verdere achteruitgang optrad – wat op zich al opzienbarend genoeg is.

Op basis van de gegevens uit de CFH-rapportage komt CVZ tot het advies om Myozyme® voor toepassing bij de klassieke vorm van de ziekte van Pompe te vergoeden, maar om deze niet te vergoeden bij de niet-klassieke vorm. Spierziekten Nederland heeft hier in het licht van het voorgaande grote bezwaren tegen.

De data uit het doelmatigheidsonderzoek spelen in het conceptadvies een belangrijke rol. Het feit dat de resultaten van het onderzoek in strijd lijken met de eigen observaties binnen de vereniging zal hoogst waarschijnlijk samenhangen met het feit dat het hier gaat om een weesziekte die ook nog eens een zeer grillig karakter heeft. Een feit is dat ook bij de niet-klassieke vorm van de ziekte de effecten van het middel in veel gevallen groot zijn en dat niet de effectiviteit ter discussie staat. Wij zijn van mening dat het doelmatigheidsonderzoek zoals dat nu is uitgevoerd onvoldoende betrouwbare informatie geeft over het werkelijke effect van het middel. Ook in het belang van de beoordeling van eventuele nieuwe weesgeneesmiddelen zou het wijs zijn eerst de randvoorwaarden vast te stellen voor een doelmatigheidsonderzoek in het geval van weesziekten, alvorens te komen tot een oordeel.

Zoals gezegd: in het afgelopen decennium heeft het onderzoek naar weesgeneesmiddelen een grote vlucht genomen. Er worden grote investeringen gedaan in research en therapie-ontwikkeling. Zou het besluit vallen om voor de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe de vergoeding te staken, dan zou dat een ernstige weerslag hebben op deze ontwikkelingen. Wanneer niet meer bij voorbaat

de zekerheid bestaat dat een aantoonbaar werkzaam middel waarvoor geen alternatief bestaat, uiteindelijk ook vergoed zal worden voor de patiënten, dan kan men zich terecht afvragen of onderzoekers en bedrijven hier nog wel in willen investeren. Wij zijn ervan overtuigd dat een negatief besluit grote gevolgen zal hebben voor de verdere ontwikkelingen van weesgeneesmiddelen.

Met de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen zijn zeer grote investeringen gemoeid waardoor de kosten per patiënt altijd zeer hoog zullen zijn. Wij vinden het een taak van alle betrokken partijen: overheid, verzekeraars, onderzoekers, industrie en patiëntenorganisaties om serieus werk te maken van kostenreductie, waardoor de marktprijs niet hoger is dan strikt noodzakelijk. Het is belangrijk dat ook hier gezocht wordt naar nieuwe wegen, nieuwe opties, juist met het oog op de ontwikkelingen van nieuwe weesgeneesmiddelen. Wij vinden het echter onaanvaardbaar wanneer de zeldzaamheid van de ziekte vergoeding van een werkzaam medicijn frustreert.

Wij willen tenslotte terugkeren naar een situatie, zoals die zich begin 2000 voordeed in een gezin in Friesland. Twee broers uit dat gezin hadden de ziekte van Pompe, de niet-klassieke vorm. De oudste, die inmiddels in een rolstoel zat, werd geïncludeerd in een trial met alglucosidase alfa, de jongste niet. Gedurende de trial sterkte de oudste zozeer aan, dat hij de rolstoel niet meer nodig had. De jongste, die niet geïncludeerd was, verzwakte en moest gebruik gaan maken van de rolstoel van zijn broer. Voor de ouders was dat een helse situatie.

Vergoeden of niet vergoeden. Wel of geen medicijn. Dit is de werkelijkheid waarover een beslissing wordt genomen. In het belang van de betrokken patiënten, maar ook in het belang van al die andere mensen met een zeldzame aandoening die uitzien naar een therapie voor hun ziekte, vinden wij het van groot belang dat Myozyme® voor de totale populatie vergoed blijft worden.

Met vriendelijke groet,

Marcel Timmen
directeur

NVZ vereniging van ziekenhuizen

Postbus 9696
3506 GR Utrecht
Bezoekadres: Oudlaan 4

Telefoon 030 273 98 83
Telefax 030 273 97 80
www.nvz-ziekenhuizen.nl
nvz@nvz-ziekenhuizen.nl

Kvk Utrecht 40482194

Mevrouw mr. M. van der Veen - Helder
hoofd Zorg Advies
College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen

datum 19 juli 2012
uw referentie -
onze referentie 10005673/hk.hp
doorkiesnummer 030 273 96 65
e-mail h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl
onderwerp **consultatie weesgeneesmiddelen**

Geachte mevrouw Van der Veen,

U heeft ons recent twee conceptrapporten toegestuurd met de uitnodiging hierop commentaar te geven. Graag maken wij hiervan gebruik.

Het betreft de conceptadviezen over de behandeling met het weesgeneesmiddel alglucosidase alfa (Myozyme) van patiënten met de "ziekte van Pompe" en de behandeling met de weesgeneesmiddelen agalsidase alfa (Replagal) of agalsidase bèta (Fabrazyme) van patiënten met de "ziekte van Fabry". Deze geneesmiddelen zijn voorwaardelijk toegelaten tot het verzekerde pakket en worden momenteel herbeoordeeld, waarbij een toetsing plaatsvindt aan de pakketcriteria van het CVZ.

Uw conceptadviezen
Agalsidase alfa en beta bij "ziekte van Fabry"
Deze middelen hebben een therapeutische meerwaarde, maar vanwege de extreem ongunstige kosteneffectiviteit (€ 3,3 miljoen per QALY) adviseert u de toepassing uit te sluiten van het verzekerde pakket. De hoge kosten van behandeling (€ 200.000 per patiënt per jaar in principe levenslang) maken het noodzakelijk te verzekeren zorg. Er zijn in Nederland 400 patiënten met de ziekte van Fabry, van wie 50-70 enzymtherapie krijgen. Budgetimpact is ca. € 11 mln. per jaar.

Alglucoidase alfa bij "ziekte van Pompe"
U acht het handhaven van de aanspraak bij alle vormen van de ziekte van Pompe niet haalbaar. U adviseert de aanspraak te beperken tot patiënten met de klassieke vorm.
De kosten van behandeling variëren tussen € 4 en 7 ton per patiënt per jaar. De behandeling is bewezen effectief, maar het effect is beperkt bij de niet-klassieke vorm van de ziekte.

Bij patiënten met de niet-klassieke vorm (aandeel 85%) ligt de kosteneffectiviteitsratio rond € 15 mln. per QALY, bij patiënten met de klassieke vorm ligt dat tussen € 0,3 en 0,9 mln. per QALY. De budgetimpact is € 44 miljoen in 2010.

Commentaar NVZ
De NVZ is van mening dat uw conceptadviezen met name bruikbaar zijn om de discussie over de grenzen aan de zorg te voeren. De NVZ heeft op dit punt niet zozeer een standpunt maar wel enkele observaties.
Een ander belangrijk discussiepunt is wat ons betreft de prijsstelling van deze geneesmiddelen.

Onze voornaamste opmerkingen en aandachtspunten bij de rapporten zijn als volgt:

1. Uw conceptadviezen hebben verstrekkende gevolgen voor specifieke (kwetsbare) patiëntengroepen. Daarom is van groot belang dat de conclusies, de methodologie van onderzoek en de gebruikte data waarop het advies is gebaseerd, adequaat zijn en kloppen. De NVZ heeft niet de expertise om dit te kunnen beoordelen. De beroepsgroepen en onafhankelijke wetenschappers kunnen mogelijk mede een oordeel geven over deze aspecten.
   Het CVZ adviseert om behandelingen die wel effectief zijn (therapeutische meerwaarde hebben) maar niet kosteneffectief (doelmatig), uit het pakket te verwijderen. Er is echter geen normering van het criterium kosteneffectiviteit. Wat wij in onze samenleving nog collectief financierbaar achten, is uiteindelijk niet een absoluut economisch gegeven, maar een politieke keuze. Ook is een bovengrens ten aanzien van kosten per QALY niet als criterium verankerd in de Zorgverzekeringswet.
3. Ons is niet duidelijk hoe het aspect van solidariteit en rechtvaardigheid is meegewogen; dat laatste speelt in het bijzonder bij de behandeling van zeldzame aandoeningen, vanwege kleine patiëntenaantallen en omdat de kosten van behandeling per patiënt al gauw relatief (zeer) hoog zullen zijn.
4. Wij verwijzen naar de reactie van professor Hollak van het AMC die aanbevelingen doet over verbeterde samenwerking op Europees niveau om de (kosten-) effectiviteit van de behandelingen te vergroten. Hier ligt een rol voor de overheid en industrie, maar ook voor de aanbieders. Het is de rol van aanbieders om marginaal effectieve zorg te stoppen, de effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen te meten, bewaken en te verbeteren en hierover verantwoording af te leggen.

5. De prijs van het geneesmiddel is van grote invloed op de kosteneffectiviteit. Bij het ontbreken van marktwerking zou de prijsstelling beter moeten worden verantwoord door de fabrikant c.q. een betere kosteneffectiviteit te realiseren moeten zijn bij een lagere prijsstelling. Het verdient daarnaast aanbeveling te onderzoeken wat we kunnen leren van instrumenten zoals 'incentive contracting' en het maken van afspraken over prijs-performance, met als doel een betere verdeling van risico, kosten en opbrengsten tussen overheid (samenleving) en industrie.

Wij hopen dat u een goede discussie zult hebben in de komende vergadering van de adviescommissie pakket (ACP) en dat onze commentaarpunten hieraan zullen bijdragen.

Met vriendelijke groet,

Margot van der Starre,
directeur

Zorgverzekeraars Nederland

Sparrenheuvel 16
Postbus 520
3700 AM ZEIST
Telefoon (030) 698 89 11
Telefax (030) 698 83 33
E-mail info@zn.nl

College voor Zorgverzekeringen
Mw. mr. M. v.d. Veen-Helder
Hoofd afdeling Zorgadvies
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Contactpersoon	G.W. Salemink
Doorkiesnummer	
Ons kenmerk	B-12-1732-gsal1
Uw kenmerk	201235967
Datum	1 augustus 2012
Onderwerp	Consultatie advies alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe

Geachte mevrouw Van der Veen,

Graag reageren wij op uw concept advies over alglucosidase bij de ziekte van Pompe. Door een interne communicatiestoornis hebben wij de gevraagde reactietermijn overschreden, maar wij gaan er van uit dat u onze reactie nog steeds op prijs stelt.

Wij hadden wel al gereageerd op uw concept-advies over agalsidase bij de ziekte van Fabry en daarbij met name bezwaar gemaakt tegen de onjuiste constatering dat er bij zorgverzekeraars als enige veldpartij draagvlak bestond voor het verwijderen van de middelen uit het verzekerde pakket. U had dit geconcludeerd uit een advies van de FIEG over de beleidsregel dure- en weesgeneesmiddelen.

Ook in het geval van alglucosidase bij de Ziekte van Pompe is de evaluatie bij u begonnen als "herbeoordeling na vier jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel weesgeneesmiddelen", zo blijkt uit de bijlagen bij het advies, maar dat door de per 2012 gewijzigde regelgeving is uitgemond in een advies over het beperken van de aanspraak. Bij de beleidsregel ging het slechts om de vraag of ziekenhuizen in hun budget gecompenseerd moesten worden voor de kosten van de betreffende middelen. Een pakketbeperking is een beslissing met verder strekkende consequenties, die volgens ons een daarop toegesneden beoordelingsprocedure vereist.

Voor het overige kunnen wij slechts herhalen wat wij al in onze reactie op het advies over agalsidase schreven. Het moge wenselijk zijn dat er een grens gesteld wordt aan de kosten per QALY van behandelingen, maar het verbaast ons dat u weesgeneesmiddelen kiest om de discussie daarover te openen. Weesgeneesmiddelen nemen een bijzondere positie in, waarbij naar onze mening de "normale" criteria van kosteneffectiviteit niet opgaan. Vanwege de geringe patiënten-aantallen is onderzoek naar de (kosten)effectiviteit heel lastig. Zeker bij deze geneesmiddelen zou het onderzoek veel langer moeten lopen om tot enige steekhoudende conclusies te komen over de (kosten)effectiviteit. Daarnaast participeert Nederland ook nog eens in een Europees programma om meer weesgeneesmiddelen naar de markt te brengen, onder meer door gunstige vergoedingsvoorwaarden te creëren. Dit alles neemt niet weg dat wij het van harte ondersteunen dat er gezocht wordt naar mogelijkheden om de kosten van deze behandelingen goedkoper te maken.

Tot slot willen wij u er op wijzen dat de bestuurlijke consultatie van de zorgverzekeraars dient te verlopen via ZN. Wij lezen dat u het concept advies ook in het kader van de bestuurlijke consultatie heeft voorgelegd aan de FIEG. De FIEG is een gremium van medisch adviseurs van zorgverzekeraars, dat los staat van ZN. Wij begrijpen dat u de FIEG geregeld consulteert voor inhoudelijk commentaar op CVZ adviezen vanwege hun expertise en ervaring met de uitvoeringspraktijk, maar dat is van een andere orde dan een bestuurlijke consultatie waarbij ook andere aspecten dienen te worden meegewogen.

Met vriendelijke groet,
Zorgverzekeraars Nederland

G.W. Salemink
Medisch adviseur

Bijlage: brief B-12-1660-apre1 d.d. 10 juli 2012

NFU
NEDERLANDSE FEDERATIE VAN
UNIVERSITAIR MEDISCHE CENTRA

College voor zorgverzekeringen
Hoofd afdeling Zorg Advies
Mevrouw mr. M. van der Veen-Helder
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Betreft reactie consultatie advies alglucosidase alfa
Datum 5 september 2012

Ons kenmerk 12.6816/RP/OdT

Geachte mevrouw Van der Veen,

Hierbij ontvangt u onze reactie op het concept pakketadvies van CVZ ten aanzien van de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe met alglucosidase alfa (Myozyme®). De ziekte van Pompe is een niet veel voorkomende, progressieve spierziekte en wordt veroorzaakt door een tekort aan α-glucosidase. Over het algemeen is er een omgekeerde correlatie tussen de ernst van de ziekte en de mate van α-glucosidase-activiteit. Er zijn twee aantoonbare verschillende vormen van de ziekte van Pompe, namelijk de klassieke en de niet-klassieke vorm. Bij patiënten met de klassieke vorm is er bijna geen α-glucosidase-activiteit.

Uw beoordeling bestaat uit een wetenschappelijke en maatschappelijk toetsing aan de volgende vier pakketcriteria: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit, uitvoerbaarheid. U geeft aan dat uw advies is gebaseerd op een weging van deze vier pakketcriteria.

In uw concept advies geeft u aan dat de grote ernst van de ziekte van Pompe behandeling noodzakelijk maakt. Enzymtherapie met alglucosidase alfa heeft een therapeutische meerwaarde boven geen enzymtherapie. U merkt op dat het behandeleffect over het algemeen wel beperkt is bij patiënten met de niet-klassieke vorm. Bij patiënten met de klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme®) tussen 0,3 miljoen euro en 0,9 miljoen euro per QALY (afhankelijk van de dosering). Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio rond 15 miljoen euro per QALY. U bent van oordeel dat de aanspraak op alglucosidase alfa voor de indicatie 'ziekte van Pompe' op dit moment wettelijk beperkt dient te worden tot patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

Wij willen u de volgende zaken meegeven ten behoeve van de bespreking in de Advies Commissie Pakket (ACP):

Beslissing tot opname in het pakket op basis van QALY
Weesgeneesmiddelen zijn doorgaans zeer kostbare geneesmiddelen en de kosteneffectiviteitsratio zal zelfs bij een groot effect van de behandeling veelal uitkomen boven de bandbreedte die de Raad voor Volksgezondheid heeft genoemd. Het gebruik van QALY's om de kosteneffectiviteit te onderzoeken bij zeldzame aandoeningen met een langzaam progressief karakter kent zijn beperkingen.
Het CVZ geeft in haar voorlopige advies wél aan dat er een therapeutische meerwaarde is van behandeling met enzymtherapie bij de ziekte van Pompe ten opzichte van geen enzymtherapie. Ook bij patiënten met de niet-klassieke vorm is er sprake van gezondheidswinst door verbetering

Oudlaan 4 | Postbus 9696 | 3506 GR Utrecht | T +31 30 273 98 80 | F +31 30 273 95 32

van diverse lichaamsfuncties. Met die constatering als uitgangspunt zou de discussie geopend moeten worden over de vraag wanneer een behandeling past in het verzekerde pakket.

Prijs van weesgeneesmiddelen
Alglucosidase alfa is door de EMEA in 2006 toegelaten voor de behandeling van de ziekte van Pompe. Het is niet bekend hoe de verkoopprijs tot stand komt en wat een reële prijs is. Wij vinden het van groot belang dat er zal worden gekeken naar mogelijkheden om betere prijsafspraken te maken ten aanzien van dergelijke dure geneesmiddelen en we willen graag samen met het ministerie van VWS en andere betrokken partijen dit onderwerp verder verkennen.

Nader onderzoek verrichten om de groepen Pompe patiënten die het meeste baat hebben bij behandeling beter te identificeren
Wij onderschrijven dat nader onderzoek is geïndiceerd om groepen patiënten te identificeren die het meest baat hebben bij de behandeling. Nader onderzoek is ook nodig om de langetermijnprognose definitief te bepalen en om definitieve richtlijnen op te stellen, zoals verwoord in de reactie d.d. 12 juli 2012 van het Erasmus MC op het concept rapport.

Daarnaast benadrukken wij dat onafhankelijke samenwerking binnen de Europese Unie zeer belangrijk is bij het doen van onderzoek naar de effectiviteit van weesgeneesmiddelen in de praktijk wanneer deze zijn toegelaten tot de markt. Momenteel loopt er een discussie op EU-niveau over hoe de samenwerking tussen betrokken partijen (overheden, artsen, industrie) te verbeteren is.

Bredere maatschappelijke implicaties van pakketadviezen
Ook willen we CVZ wijzen op de bredere maatschappelijke implicaties van pakketadviezen. Het is van belang dat bij keuzes die nu worden gemaakt, rekening wordt gehouden met mogelijke consequenties voor de ontwikkeling van innovatieve behandelingen in de toekomst. Het is van groot belang dat ook in de toekomst nieuwe geneesmiddelen beschikbaar komen voor zeldzame erfelijke ziekten in het algemeen.

Tot slot
Wij zijn ons bewust van de stijgende kosten binnen de gezondheidszorg en de keuzes die het CVZ gedwongen wordt om te maken. Discussies over kosten en baten van behandelingen zullen in de toekomst ook steeds vaker gevoerd worden. De keuzes hierin hebben een grote emotionele en maatschappelijke impact. De keuzes worden gemaakt op basis van inhoudelijke geneeskundige afwegingen, maar ook op basis van overwegingen met betrekking tot solidariteit en de gewenste omvang van de uitgaven in de zorg. Wij zijn van mening dat enerzijds het debat over deze extreem dure vormen van zorg in de nabije toekomst moet worden gevoerd. Anderzijds mogen nu niet overhaast een paar patiëntengroepen de dupe worden, omdat hun behandeling in deze nog te voeren discussie toevallig als eerste aan de orde komt.

Wij hopen dat onze punten zullen bijdragen aan een goede discussie in de komende vergadering van de ACP.

Met vriendelijke groet,

mr. Jacques Landman
directeur

EGAN
Patients Network for Medical Research and Health

CVZ
Attn. The Executive Board
PO Box 320
1110 AH Diemen
The Netherland

Paris/Brussels, 27 August 2012

Reference: TVV/12-123

Subject: Orphan Medicines

Dear Members of the Executive Board,

The undersigned European patient organisations want to express their deep concern in relation to what we understand will be the advice of the Dutch Health Care Insurance Board CVZ to no longer reimburse the orphan medication that is currently given to patients with Pompe and Fabry diseases, contributing both to their quality of life as well to life expectancy.

For both these orphan diseases, Dutch academic and clinical expertise is of major importance for Pompe and Fabry patients elsewhere in Europe and globally. Therefore, your final decisions and advice may also have an impact beyond the Dutch borders, making it also our concern as European patient organisations.

In addition, your decisions may have a significant adverse impact on the estimated 30 million adults and children living with rare diseases in the European Union. For most of these diseases no effective therapies have been developed yet. Any uncertainty concerning the perspective on reimbursement of future orphan therapies will certainly influence the willingness of the international scientific and pharmaceutical field to invest in this area. Rather than discouraging research and development, more research and innovation is needed in this field because of the life-threatening and disabling character of most orphan diseases.

Furthermore, we would like to stress that also The Netherland are committed to the strategy of the European Commission to improve the situation for adults and children with a rare disease in all member states of the EU by developing national plans. The European recommendation (COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02) was signed by The Netherlands and again confirmed by recent letters from the minister of health to the parliament (GMT/IB/3096637) and the Dutch patient alliance VSOP (GMT/3115567, 8 June 2012).

A definite advice to no longer reimburse these medicines would indicate a withdrawal from the European and international efforts to stimulate prevention, diagnostics, treatment and care of rare disorders.

EGAN Secretariat Koningsinnelaan 23 – 5623 DA Soest The Netherlands
tel +31 [illegible] – info@egan.eu – www.egan.eu

In the frame of the new pharmacovigilance legislation, regulators now have the legal tools to request post-authorisation safety (PASS) and efficacy (PAES) studies from marketing authorisation holders. Typically, long term safety and efficacy of both Fabry and Pompe treatments could be further studied in a European effort to document more on these data. Rather than deciding to no longer reimburse these products, due to the absence of long-term efficacy demonstration, we would prefer to call for a truly collaborative study to be launched at the European level and to sit together both with agencies like yours' and the European Medicines agency to envisage which initiatives are needed so that all questions CVZ may have regarding the cost-effectiveness of these medicines, can be responded to in the near future.

We recognize that the high costs of certain (orphan) medicines creates a dilemma that needs resolution. However, in reaching a decision, we hope you will take into account the broader societal, scientific and health-care context, leading to innovative solutions that stimulate instead of hamper orphan drug development and access of patient to these medicines.

Yours sincerely,

EURORDIS
Rare Diseases Europe

Yann Le Cam, CEO, EURORDIS

Alastair Kent, President EGAN

europeanpatients'forum

Anders Olauson, President EPF

in copy to:
Ms. E. Schippers, Minister of Health, Welfare and Sport
The House of Representatives
ACP Committee CVZ
Dutch Forum for Biotechnology and Genetics (FBG)
VSOP

ISNO
Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek
Dutch Neuromuscular Research Centre

College van Zorgverzekeringen (CVZ)
T.a.v. Mw. mr. M. van der Veen-Helder Hoofd Zorgadvies en
Dr. M. van der Graaf – Secretaris CFH
Postbus 320
1110 AH Diemen

Betreft: Reactie consultatie advies Myozyme® alglucosidase alfa

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder en dr. Van der Graaff,

Hierbij willen wij als Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) reageren op het concept Advies alglucosidase alfa Myozyme® bij de indicatie 'ziekte van Pompe'.

Het ISNO is een netwerk van ruim 200 neuromusculaire artsen en onderzoekers in alle academische centra in Nederland. Het doel is de bevordering en verbreiding van kennis en het stimuleren en faciliteren van wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, preventie, behandeling en genezing van neuromusculaire aandoeningen. Het ISNO is als medische netwerkorganisatie in Nederland uniek doordat hierin artsen en onderzoekers uit verschillende disciplines nauw samenwerken.

Eén van de ziekenhuizen verbonden aan het ISNO is het ErasmusMC Rotterdam. Professor van der Ploeg is werkzaam in het ErasmusMC Pompe Centrum/Centrum voor lysosomale en metabole ziekten. In dit centrum vindt al decennia lang hoogwaardig onderzoek plaats naar de ziekte van Pompe. Vooral dankzij de onderzoekers in dit centrum is enige jaren geleden een therapie voor de meestal dodelijke ziekte van Pompe een realiteit geworden.

Wij hebben als artsen en onderzoekers met grote verontrusting kennis genomen van de discussie die zich in de media ontsponnen heeft rond het medicijn voor de ziekte van Pompe. Het is moeilijk te begrijpen waarom nu juist een zeldzame weesziekte als voorbeeld wordt genomen om de discussie over kosteneffectiviteit te openen. De behandeling van weesziekten zal niet snel kosteneffectief kunnen zijn. Dit is al bekend sinds het rapport van de Raad voor de Volksgezondheid in 2006, dat terecht een uitzondering maakte voor de behandeling van weesgeneesmiddelen.

Het CVZ ontkent niet de werkzaamheid van deze therapie. Dat deze therapie werkzaam is leidt inderdaad geen enkele twijfel. De effecten van de therapie zijn voor behandelaars soms ronduit verbluffend. Eveneens is duidelijk dat het effect van de therapie sterk verschilt van patiënt tot patiënt. Over de medische achtergronden daarvan is nog veel onduidelijk. Juist daarover zal de komende jaren meer helderheid gaan ontstaan. Het is keer op keer duidelijk dat het ontwikkelen van goede klinische uitkomstparameters voor zeldzame ziekten een uiterst belangrijke maar ingewikkelde bezigheid is. Het Erasmus MC heeft een unieke kennis opgebouwd ten aanzien van het volgen van deze patiënten en het zorgvuldig vaststellen van de effecten van de therapie.

Dit is een tijdrovende bezigheid, maar zal op termijn zeker leiden tot betere start- en stopcriteria voor de therapie.

Wij maken ernstig bezwaar tegen de wijze waarop tot nu toe in de media, maar ook in officiële stukken, is omgesprongen met data en cijfers. Het gaat bij de ziekte van Pompe om zeer kleine aantallen patiënten met grote onderlinge verschillen in ernst en progressie. In de stukken wordt het onderscheid gehanteerd tussen de klassieke- en niet klassieke vorm van Pompe. Hierdoor zou het misverstand kunnen ontstaan dat de ziekte van Pompe slechts twee varianten kent. Dit is onjuist. De klinische presentatie laat een veel breder spectrum aan verschillen in ernst zien.

Als artsen dreigt ons het enige middel te worden ontnomen dat wij mensen met de ziekte van Pompe kunnen bieden. Het verplicht stoppen van een medicijn met aangetoonde werkzaamheid, zonder dat een alternatief voor handen is, is een onmogelijke opdracht. Het wel mogen behandelen van kleine kinderen, maar niet van jong-volwassenen creëert een onacceptabele tweedeling, die moeilijk vol te houden zal zijn.

Tenslotte moet bij de interpretatie van de data bij volwassenen en jong-volwassenen met de ziekte van Pompe verdisconteerd worden dat veel patiënten al in meer of minder ernstige mate waren aangedaan bij aanvang van de medicatie.
Een en ander betekent dat de beschikbare gegevens over de effectiviteit van het middel met grote zorg gewogen en beoordeeld moeten worden. Alleen kijken naar een gemiddelde uitkomst, ontneemt geheel het zicht op de grote therapeutische potentie van deze nieuwe therapie.

Wij ondersteunen van harte de standpunten en argumenten die door het Erasmus MC en collega Professor van der Ploeg in haar brief aan u d.d. 12 juli 2012 RvB333807/EC/ds worden genoemd.

Wij zetten ons als artsen en onderzoekers in voor mensen met een neuromusculaire aandoening. Voor ieder van ons is het ultieme doel een effectieve behandeling voor één van die zeldzame spierziekten. Maar als een middel met een dermate grote werkzaamheid als alglucosidase alfa al een dergelijke, in onze ogen onterecht negatieve beoordeling ten deel valt, dan stemt dat ons uitermate zorgelijk. Wij vrezen voor negatieve consequenties voor de ontwikkeling van innovatieve behandelingen voor meerdere zeldzame spierziekten.

Als onderzoekers lijken wij de boodschap te krijgen dat onbetwistbare werkzaamheid van een nieuwe en unieke therapie voor een weesziekte in de ogen van beleidsmakers een onvoldoende criterium is geworden om vergoeding van dit middel te garanderen. De lat wordt hoger gelegd, maar hoe hoog en waarom hij zo hoog ligt, daarover bestaat geen enkele duidelijkheid. Het is een paradoxaal gegeven dat Nederland aan de andere kant ook enthousiast meewerkt aan een Europees gedragen stimuleringsprogramma voor weesgeneesmiddelen. Het neuromusculaire onderzoek in Nederland staat internationaal in hoog aanzien. Het kan toch niet zo zijn dat innoverende geneesmiddelen die in Nederlandse universiteiten ontwikkeld worden, alleen in het buitenland ingezet kunnen worden voor de behandeling van patiënten met een spierziekte.

ISNO
Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek
Dutch Neuromuscular Research Centre

Zoals gezegd, wij maken ons grote zorgen over zowel de vorm als de inhoud van de discussie over de vergoeding van het middel voor de ziekte van Pompe. Wij zijn desondanks overtuigd van de zorgvuldigheid waarmee het College voor Zorgverzekeringen ook in dit geval tot een afgewogen besluitvorming wenst te komen. Wij zijn graag bereid bij te dragen aan een constructieve discussie en advies, maar hopen allereerst dat u zult adviseren de vergoeding van alglucosidase alfa te continueren.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.J.G.M. Verschuuren
Neuroloog

Prof. dr. P.A. van Doorn
Neuroloog

Prof. dr. L.H. van den Berg
Neuroloog

ISNO
Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek
Dutch Neuromuscular Research Centre

Prof. dr. M. de Baets
Immunoloog

Prof. dr. B. Wieringa
Neurowetenschapper

Cc. Drs. H. Hurts, directeur geneesmiddelen en medische technologie
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag

Drs. M. Timmen, Spierziekten Nederland, Baarn

Prof. dr. A.T. van der Ploeg, Pompe expertise centrum, Rotterdam

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Weesgeneesmiddelen'

Farmacotherapeutisch rapport alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'Ziekte van Pompe'

Voor opname op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen is algucosidase alfa in 2007 (tijdstip t=0) beoordeeld voor de indicatie 'Ziekte van Pompe'. In de beleidsregels wordt vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip t=4) een herbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitsel moet geven over de continuering van de opname. Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van alglucosidase alfa vereist. Deze betreffen gegevens uit nieuwe gerandomiseerde klinische trials (RCT's) of follow-up van eerdere RCT's en gegevens van observationele onderzoeken, waaronder het door het Erasmus uitgevoerde 'uitkomstenonderzoek' dat heeft plaatsgevonden tussen t=0 en t=4. Deze gegevens worden vergeleken met de resultaten van de eerste beoordeling.

Dit rapport vergelijkt de therapeutische waarde van alglucosidase alfa met beste ondersteunende zorg. Bij deze herbeoordeling is er extra aandacht voor nieuwe gegevens over de therapeutische waarde van alglucosidase alfa en voor verschillen met de eerdere beoordeling.

50 mg Alglucosidase alfa [intraveneus]

Geregistreerde indicatie. "Langdurige enzymvervangingstherapie (ERT = Enzyme Replacement Therapy) bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe (zure α-glucosidase-deficiëntie). Voor de werkzaamheid van Myozyme bij patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe is het bewijs beperkt."[1]

Dosering. 20 mg/kg lichaamsgewicht, eens in de 2 weken toegediend.[1]

Werkingsmechanisme. De ziekte van Pompe wordt veroorzaakt door een tekort aan natuurlijk voorkomend lysosomale hydrolase, nl. het zure alfa-glucosidase (GAA) dat lysosomaal glycogeen afbreekt tot glucose. Alglucosidase alfa is een recombinante vorm van humaan zure alfa-glucosidase en wordt geproduceerd in Chinese hamster ovariumcellen. Verondersteld wordt dat alglucosidase alfa de lysosomale GAA-activiteit herstelt, waardoor de functie van hart- en skeletspieren gestabiliseerd of hersteld wordt (inclusief ademhalingsspieren).[1]

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Klassieke vorm: De resultaten wijzen op een verlenging van de (invasieve ventilatievrije) overleving en een sterke verbetering van de cardiomyopathie. Bij een kwart van de patiënten ontwikkelde de motoriek zich dusdanig dat deze patiënten zelfstandig konden lopen. Uit klinische studies blijkt niet dat de dosering 40 mg/kg per 2 weken effectiever is dan 20 mg/kg per 2 weken. Niet-klassieke vorm: Er zijn aanwijzingen dat alglucosidase alfa een geringe effectiviteit heeft en er zijn aanwijzingen dat behandeling tot levensverlenging kan leiden. Er is geen verbetering in de kwaliteit van leven gevonden. Verder ontbreekt enig bewijs bij de ernstig gehandicapte patiënten. **Ongunstige effecten**. Veel van de bijwerkingen die optreden zijn gerelateerd aan de aandoening zelf en komen vaker voor bij de klassieke vorm van de ziekte van Pompe dan bij de niet-klassieke vorm. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen vaak tot zeer vaak voor en deze zijn in sommige gevallen ernstig. Verder zijn ernstige cutaneuze reacties gerapporteerd. Hogere doseringen kunnen gepaard gaan met meer bijwerkingen.

Ervaring. Gezien het zeldzame voorkomen van de aandoening is de ervaring met de behandeling met alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe beperkt.
Toepasbaarheid. Bij patiënten met levensbedreigende overgevoeligheid voor alglucosidase alfa is de toepasbaarheid beperkt.
Gebruiksgemak. De behandeling met alglucosidase betreft een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 4 uur per 2 weken of gedurende meer dan 4 uur per week.
Eindconclusie. Uit klinische studies blijkt dat de behandeling met alglucosidase bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe een grote effectiviteit heeft op overleving en cardiomyopathie. Bij de niet-klassieke vorm zijn de resultaten gering. Over het algemeen wordt de behandeling goed verdragen alhoewel enkele patiënten een sterke overgevoeligheid voor alglucosidase alfa ontwikkelden. Bij de behandeling van zowel de klassieke vorm als de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe heeft alglucosidase alfa een therapeutische meerwaarde t.o.v. best ondersteunende zorg. .

Vergelijking tussen t = 0 en t = 4
Op t = 0 concludeerde de CFH dat alglucosidase alfa een therapeutische meerwaarde had bij de klassieke ziekte van Pompe, maar dat de effectiviteit bij de niet-klassieke vorm onvoldoende was aangetoond. De primaire uitkomstmaat voor de klassieke vorm was toen 'overleving' en voor de niet-klassieke vorm zowel spierkracht, spierfunctie als longfunctie. Deze uitkomstmaten komen overeen met de uitkomstmaten op t=4. Inmiddels zijn meer studies beschikbaar waaronder gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek voor de niet-klassieke vorm van de ziekte. Voor de klassieke vorm van de ziekte tonen nieuwe studiegegevens dat de effecten langdurig aanhouden, maar ook dat het merendeel van de patiënten afhankelijk wordt van beademing en de motorische ontwikkelingsmijlpaal "lopen" nooit bereikt. De resultaten voor de niet-klassieke vorm van de ziekte tonen mogelijk trends tot verbetering, maar de klinische significantie van de resultaten is onduidelijk. Er zijn aanwijzingen dat er een geringe levensverlenging optreedt. In de RCT was geen verbetering op de uitkomstmaat "kwaliteit van leven" gevonden.

1. Aandoening

Symptomen. De ziekte van Pompe manifesteert zich in meerdere vormen, de klassieke/infantiel-verworven vorm en de niet-klassieke/laat-verworven vorm.* Bij de klassieke vorm treden de symptomen op in de eerste maanden na de geboorte met het ontstaan van ademhalingsproblemen, voedingsproblemen, luchtweginfecties en algehele spierzwakte. De spierzwakte is progressief en ontwikkelingsmijlpalen zoals omrollen, zitten en staan worden vaak niet bereikt. Ook kan er verdikking van de tong, vergroting van de lever en gehoorsverlies optreden. Verder hebben deze kinderen een progressieve verdikking van de wanden van het hart (hypertrofische cardiomyopathie), die uiteindelijk tot hartfalen kan leiden. Bij de niet-klassieke vorm is het hart meestal niet aangedaan en heeft de ziekte een langzamer beloop. Eerste symptomen kunnen zich op elke leeftijd presenteren zoals problemen met hardlopen, traplopen, opstaan uit een stoel, ademhalingsproblemen of excessieve vermoeidheid. Bij de meerderheid van de patiënten met de adulte vorm, treden de eerste symptomen ook al in de kindertijd op. De ademhalingfunctie daalt gemiddeld 1,6% per jaar. Binnen 10 tot 15 jaar na de diagnose is 50% van de niet-klassieke patiënten afhankelijk van een rolstoel en/of beademing. De niet-klassieke vorm kent 2 hoofdsubgroepen, nl. de 'juveniele vorm' patiënten vóór 18-jarige leeftijd en het 'adulte fenotype' patiënten van 18 jaar en ouder. Daarnaast is er nog een extra subgroep de 'nontypical infantile Pompe disease' welke zich voordoet bij ongeveer een kwart van de patiënten onder de 15 jaar met de niet-klassieke vorm van de ziekte. Hierbij kent de ziekte een duidelijk sneller en ernstiger beloop vergeleken met patiënten in oudere leeftijdscategorieën. Deze patiënten hebben namelijk voor hun 18e levensjaar al intensieve ademhalings-ondersteuning nodig en zijn volledig rolstoelafhankelijk. [2,3,4]

Ontstaanswijze. De ziekte van Pompe is autosomaal recessief en wordt veroorzaakt door mutatie van het alfa-glucosidase (GAA) gen op chromosoom 17. Meerdere mutaties zijn mogelijk welke in meer of mindere mate leiden tot een tekort van het enzym alfa glucosidase.† Een tekort aan dit enzym leidt tot lysosomale stapeling van glycogeen, met name in de hartspier en skeletspieren (inclusief de ademhalingsspieren) wat resulteert in spierschade en spierzwakte. Bij de klassieke vorm van de ziekte zijn twee allelen ernstig gemuteerd waardoor de enzymdeficiëntie vrijwel compleet is (<1% van de normaalwaarden). Bij een langzamer, progressief fenotype kan de restactiviteit van het alfa glucosidase enzym 2-40% van normaal zijn.[2,5]

Incidentie/prevalentie. De incidentie van de klassieke vorm van de ziekte van Pompe varieert en is afhankelijk van etniciteit. De frequentie in de blanke populatie is 1:138.000, de Chinese 1:50.000 en de Afrikaanse 1:31.000. Als ook de mildere, niet-klassieke fenotypes worden meegenomen is de algehele incidentie 1 op 40.000 geboorten.[22] Hiervan heeft zo'n 30% van de patiënten de klassieke vorm en 70% de niet-klassieke verworven vorm. Retrospectieve analyse van de verhouding tussen klassiek:juveniel:adult geeft de ratio 7:1:14. In Nederland is de totale prevalentie 125.[2,6‡] Van de onderzochte niet-klassieke, Nederlandse patiënten heeft het merendeel (98%) een GAA restactiviteit van 10-20% door de combinatie van de c.-32-13T>G (IVS1) mutatie en een geheel "deleterious" mutatie.[21]

Ernst. De morbiditeit is zeer ernstig (zie symptomen). De klassieke vorm wordt mediaan zo'n 1-2 maanden na de geboorte vastgesteld en de kinderen overlijden in het algemeen in het eerste levensjaar aan hartfalen of het onvoldoende functioneren van de ademhalingsspieren (mediane leeftijd bij overlijden van onbehandelde patiënten was 8,7 maanden).§ Bij de niet-klassieke vorm is de overleving significant korter dan die van de normale bevolking. De diagnose wordt mediaan op 38 jarige leeftijd vastgesteld en onbehandelde patiënten overlijden mediaan 27 jaar na diagnose.[21]

---

* In deze beoordeling zal worden uitgegaan van de benaming klassiek versus niet-klassiek, conform het proefschift van Dr. Hagemans. Dit omdat aanvang van de ziekte niet bepalend is voor het verloop en omdat bij meer dan 10% van de niet-klassieke patiënten er zich al symptomen van de ziekte voordeden in het eerste levensjaar.

† De mutaties en bijhorende effecten zijn gedocumenteerd en beschikbaar op de Pompe Center website: http://www.pompecenter.nl/en/?Molecular_aspects:Mutations

‡ Het aantal patiënten met de ziekte van Pompe is naar verhouding hoog in Nederland. In 2009 lag het totale aantal patiënten in Duitsland op 120, in Spanje op 35, in de VS op 250.

§ Uitzonderingen komen voor, er zijn niet-klassieke adulte patiënten gerapporteerd waarbij de enzymtest in fibroblasten GAA <1% aangaf. Ook is bij een patiënte de ziekte pas op 6-jarige leeftijd vastgesteld, ondanks GAA <1% en 2 "deleterious" mutaties van het GAA gen.

De meest voorkomende doodsoorzaak is ademhalingsinsufficiëntie door zwakte van de ademhalingsspieren.[2]
Ziektelast: De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. Bij de patiënten met de ziekte van Pompe dient een duidelijke onderscheid te worden gemaakt tussen de patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm.

- klassieke vorm. Er zijn geen gegevens beschikbaar over *disability weights* voor de ziekte van Pompe uit de GBD-studie (2004) van de WHO.[25] Dat betekent dat er moet worden bekeken in hoeverre er vergelijkbare aandoeningen voor deze *disability weights* beschikbaar zijn. De klassieke vorm is over het algemeen ernstig en gaat gepaard met hypertrofische cardiomyopathie, een hoge mate van invaliditeit, verminderde ademhalingsfunctie en spoedig overlijden. Bij het vaststellen van de ziektelast voor deze patiënten kan worden gekeken naar aandoeningen zoals complexe, niet-curatief opereerbare congenitale hartziekten (ziektelast= 0,72), matige tot ernstige invaliditeit (ziektelast tussen de 0,29 tot 0,52) en milde tot ernstige COPD (ziektelast tussen 0,17 de 0,53). Aangezien de klassieke patiënten vaak een combinatie hebben van hart- en ademhalingsproblemen en invaliditeit én bovendien spoedig na geboorte overlijden is aannemelijk dat de ziektelast zeer hoog is en waarschijnlijk hoger dan 0,9 is.
- Niet-klassieke vorm. Deze vorm is minder ernstig dan de klassieke vorm. Er zijn voor deze patiënten wel gegevens over de kwaliteit van leven beschikbaar, de utiliteit voor patiënten met de niet-klassieke vorm is via de EQ-5D vragenlijst vastgesteld op 0,72.[24] Indien deze patiënten even lang zouden blijven leven als de normale populatie zou de ziektelast (1-utiliteit) kunnen worden geschat op 0,28. Recente overlevinggegevens laten ook zien dat niet-klassieke patiënten over het algemeen korter leven dan de algemene populatie dus de verloren levensjaren dienen ook bij de bepaling van de ziektelast te worden meegenomen.[21] Het is echter nog niet geheel duidelijk hoeveel jaren gemiddeld verloren gaan per niet-klassieke patiënt; in het uitkomstenonderzoek wordt een gemiddelde overlevingswinst van 1,6 jaar geschat bij een tijdshorizon van 40 jaar. Daarnaast hangt de ziektelast ook af van andere factoren zoals de mate van invaliditeit. Het is daarom aannemelijk dat de ziektelast tussen 0,28 en 0,52 (ernstige invaliditeit) zal zijn.

Behandeling. De diagnose wordt in eerste instantie gesteld op basis van een evaluatie van de (resterende) spierfunctie en spierschade en eventueel spierkracht, de hartfunctie of cardiale situatie, de longfunctie en nachtelijke zuurstofverzadiging of ademhalingsfunctie, voedingsconditie, gehoor, en tot slot oriënterend laboratoriumonderzoek (CK, AST, ALT, LDH en Glc4 waarden). Een definitieve diagnose wordt bevestigd door enzymdiagnostiek en mutatieanalyse. Bij enzymdiagnostiek wordt de diagnose gebaseerd op de activiteit van alfa-glucosidase in fibroblasten, spierweefsel of leukocyten (alhoewel de assay met leukocyten minder betrouwbaar is). [2,5]

Alglucosidase alfa is momenteel de enige beschikbare causale farmacologische behandeling voor de ziekte van Pompe. Ondersteunende behandeling bestaat uit symptomatische ondersteunende maatregelen zoals (nachtelijke) neuskapbeademing of beademing via een tracheacanule bij zwakte van de ademhalingsspieren, mobiliteitsondersteunende maatregelen, operatieve correcties in het geval van scoliose of spitsvoeten en dieetmaatregelen in het geval van ernstig gewichtsverlies.[19]

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Dit rapport vergelijkt de therapeutische waarde van alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe met die van de best ondersteunende zorg.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, en Cochrane op 6 juni 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: "alglucosidase[All Fields] AND (Clinical Trial OR Meta-Analysis OR Randomized Controlled Trial OR Review)". Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Wel is de retrospectieve studie van Güngor et al. 2011 in de beoordeling meegenomen en is het proefschrift van Dr. Hagemans als naslagwerk gebruikt.
Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

De studies die in de T=0 beoordeling waren gebruikt, waren destijds nog niet peer-reviewed en gepubliceerd. Daarom zijn deze studies wederom meegenomen in deze beoordeling.

Tabel 1.a Gerandomiseerde studies die zijn betrokken in de herbeoordeling

1e auteur en jaar van publicatie	*onderzoeks -opzet (level of evidence)*	*patiënten*		*interventie en controle*	*follow-up duur*	*belangrijkste uitkomst-maten*	*Kans op bias*
		N	*kenmerken*				
Van der Ploeg 2010[9]	dubbel-geblindeerde RCT **AGLU 2704** (A2, PP)	90	**niet-klassieke vorm** leeftijd ≥8 jr. inclusie: GAA deficiency en 2 GAA gen-mutaties 6MWT ≥40meter 30%<FVC<80% QMT<80% exclusie: (non-) invasieve ventilatie	alglucosidase alfa 20 mg/kg per 2 wkn. of placebo	78 wkn.	Primair: -spierfunctie(6-MWT), -longfunctie (FVC %) Secundair: -QMT arm en been - MIP en MEP	nee

*voor afkortingen zie tabel 1b

Tabel 1.b Observationele en "non-randomized" studies die zijn betrokken in de herbeoordeling.

klassieke vorm

1e auteur en jaar van publicatie	*onderzoeks-opzet (level of evidence)*	*patiënten*		*interventie*	*follow-up duur*	*belangrijkste uitkomst-maten*	*Kans op bias*
		N	*kenmerken*				
Kishnani 2009[11]	**AGLU 2403** extensie v.d. open-label **AGLU 1602** gerando-miseerde studie** (C, PP)	16	inclusie: leeftijd < 7 mnd. gedocumenteer-de symptomen van de **klassieke vorm** van de ziekte van Pompe exclusie: patiënten met ademhalingspro-blemen, hartfalen, of een eerdere therapie met ERT. De historische controle groep omvat 61 patiënten welke voldoen aan dezelfde in- en exclusiecriteria.	alglucosidase alfa 20 of 40 mg per kg en per 2 weken	totale behan-deling is tot 3 jaar	Overleving en gebruik van beademings-apparatuur op 24 en 36 mnd. leeftijd. LVMI AIMS	ja, informatie-bias (open-label)
Nicolino 2009[12]	multicenter, open-label studie **AGLU 1702** (B, PP)	21	leeftijd 6-36 maanden inclusie: **klassieke vorm** GAA ≤ 2% LVM ≥65 g/m2 voor leeftijd t/m 12 mnd. of >79 g/m2 voor leeftijden > 12 mnd. exclusie: klinische symptomen van "cardiac failure", en eerdere behandeling met ERT	alglucosidase alfa 20 mg/kg tot 40 mg/kg per 2 weken	52-120 weken	- overleving, overleving zonder beademing, LVMI, motorische ontwikkeling (AIMS, PDMS-2).	ja, informatie-bias (open-label)

			De historische controle groep bevat 86 patiënten.				
Chakrapani 2010[23]	retrospectieve studie (C)	20	**klassieke vorm** bewezen via enzymtest. leeftijd bij diagnose: 5,75 (0,25-31), en bij start v.d. behandeling: 6,5 maanden (0,5-32).	alglucosidase alfa, 20 mg/kg/week	mediaan 31 maanden (1-102)	leeftijd bij diagnose en bij start van de behandeling, huidige status en leeftijd, ventilatie, voeding, wandelen, tolerantie voor anesthesia en overlijden.	ja, informatie-bias (retrospectief, open-label)
Kishani 2006[22]	Retrospectieve studie van dossiers	168	**klassieke vorm** leeftijd: 0 tot 1 jaar	geen behandeling	n.v.t.	Kaplan-Meier analyse	ja, informatie-bias
niet-klassieke vorm							
Van Capelle 2010*[14]	prospectieve, open-label studie (C, ITT)	5	**juveniele, niet-klassieke vorm** leeftijd 6-15 jaar exclusie: wanneer beademing nodig was gedurende de dag, en eerdere behandeling met ERT	alglucosidase alfa 20 mg/kg per 2 weken	3 jaar	FVC, MMT, HHD, 6MWT, QMT	ja, informatie-bias (open-label)
Van der Ploeg (draft)[13]	open-label extensie studie v. **AGLU 2704** (C)	81	**niet-klassieke vorm** (zieTabel 1.a)	alglucosidase alfa 20 mg/kg per 2 weken	26 tot 52 weken	Primair: -spierfunctie (6MWT), -longfunctie (FVC%) Secundair: -QMT arm en been -MIP en MEP	ja, informatie-bias (open-label)
Strothotte 2010[10]	investigator-initiated open-label studie (C, PP)	44	**niet-klassieke vorm** inclusie: enzymmatige en mutatie bevestiging van de ziekte.	alglucosidase alfa 20 mg/kg per 2 weken	1 jaar	AFT, WGMS, 10min wandeltesten, 4 stair climb test, modified Gower's maneuvers, 6MWT, MRC, FVC, CK, SF-36	ja, informatie-bias (open-label)
Güngor 2011[21]	retrospectieve studie (C, PP)	268 v.d. 303	**niet-klassieke vorm**	onbehandelde patiënten en patiënten tot de start van de behandeling		- overleving - rolstoel - beademing	ja, informatie-bias

* De resultaten van deze studie worden in de de discussie van de niet-klassieke vorm besproken.
** De randomisatie betrof geen placebo-controle, maar 2 armen met verschillende doseringen.

6MWT = 6 minuten wandel test: '6 min walk test', 10MWT = 10 minuten wandel test, AIMS = 'Alberta Infant Motor Scale' - om de motorische ontwikkeling te meten. FVC= 'forced vital capacity' , HHD= 'hand held dynamometer', LVM = "Left ventricular mass (hartgrootte), MEP - maximale expiratoire druk, MIP = maximale inspiratoire druk, MMT= 'manual muscle testing', MRC= medical research council, QMT = 'quick motor function test',

SF-36 = kwaliteit van leven vragenlijst:'Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey',

QMT
PP = per protocol, ITT = intention to treat
A1 = Systematische review van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau.
A2 = Gerandomiseerd, dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (o.a. onderzoek met van tevoren gedefinieerde afkapwaarden).
B = Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2.
C = Niet-vergelijkend onderzoek
D = Mening van deskundigen

IPA = 'International Pompe patient association'

Tabel 1.c Uitkomstenonderzoek en Pompe Survey IPA/Erasmus

auteur en jaar van publicatie	*onderzoeks-opzet (level of evidence)*	*patiënten*		*interventie en controle*	*follow-upduur*	*belangrijkste uitkomst-maten*	*Kans op bias*
ZonMw onderzoek* (dit lijkt te zijn opgesplitst in patiënten met de klassieke vorm, kinderen met de niet-klassieke vorm en volwassenen met de niet-klassieke vorm, zie onder)	prospectieve, open-label studie (C, ITT)	99	**klassieke en niet-klassieke vorm** leeftijd: 10-79 jaar	alglucosidase alfa	mediaan 6 jr (0,5 tot 9)	· Overleving · Cardiale hypertrofie en functie · Spierkracht en functie · Mate van handicap · Longfunctie en beademings-behoefte · Kwaliteit van leven urine/bloed onderzoek Enzymen, die vrij komen bij spierverval	ja, informatie-bias (open-label)
		12	**klassieke vorm** leeftijd bij aanvang: 0,1-8,3 maanden	alglucosidase alfa		- (beademingsvrije) overleving, - motorische mijlpalen als lopen, zitten. - cardiale hypertrofie	
		16	**niet-klassieke vorm, kinderen**	alglucosidase alfa	6 jr (0,1-11)		
		71	**niet-klassieke vorm volwassenen**	alglucosidase alfa		MRC, HHD, FVC	
Nederlands uitkomsten-onderzoek en manuscript Kanters[26]	prospectieve studie	145	**niet-klassieke vorm** van de ziekte van Pompe	72 onbehandel-de patiënten vs. 73 patiënten met alglucosidase behandeling	3 jr	EQ-5D	
IPA/Erasmus Pome Survey	retrospectieve en prospectieve studie (B)	271 uit 412	**niet-klassieke vorm** van de ziekte van Pompe (37% v,d, patiënten is Nederlands)	75 onbehandel-de patiënten t.o.v. 196 behandelde patiënten	2002- 2011	- overleving - rolstoel - beademing	ja, selectie-bias en informatie-bias

QMT* Dit onderzoek is niet afgerond. Het merendeel van de uitkomsten van het onderzoek zijn enkel aan het FE dossier toegevoegd en niet aan het FT dossier.

Voor afkortingen zie tabel 1b.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1e auteur en jaar van publicatie	*reden van verwerpen*
Kishnani 2007 (1602)	Dit in 2007 gepubliceerde artikel is grotendeels al behandeld in de eerdere beoordeling, waarin het bewijs overtuigend werd geacht. Deze publicatie wordt niet opnieuw besproken, maar de resultaten zullen wel meewegen in de uiteindelijke beoordeling.
studie **AGLU 02303** uit de EPAR	Deze 52 weken durende, observationele studie in 61 patiënten met de niet-klassieke vorm v.d. ziekte had als doel de progressie van de symptomen van de ziekte te meten over de duur van de studie. Deze studie is niet meegenomen in de beoordeling, omdat deze studie niet het effect van alglucosidase alfa op het ziektebeeld onderzoekt.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	*uitgevende instantie*
EPAR voor klassieke vorm	EMA, Londen
EPAR voor niet-klassieke vorm	EMA, Londen
bijlage 5 van dossier, Indicatiestelling v.d. behandeling met alglucosidase alfa voor patiënten met de klassieke vorm v.d.	Erasmus MC klassieke vorm

ziekte van Pompe	
bijlage 6 van dossier, Indicatiestelling v.d. behandeling met alglucosidase alfa voor patiënten met de niet-klassieke vorm v.d. ziekte van Pompe	niet-klassieke vorm Erasmus MC
bijlage 7 van dossier, 'Survival of adult Pompe patients with and without treatment with enzyme replacement therapy'	Erasmus MC
Kishnani 2006b	Pompe disease diagnosis and management guideline
Hagemans 2006	Pompe disease in children and adults: natural course, disease severity and impact on daily life. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam 2006.

Voor deze beoordeling worden de volgende uitkomstmaten meegenomen: Overleving met en zonder (invasieve) beademing, Cardiomyopathie (LVM), Motorische ontwikkeling (AIMS), Pulmonale testen (FVC, MIP, en MEP), Spierkracht (QMT been en arm, MRC, HHD), Spierfunctie (6MWT), Kwaliteit van leven, SF-36 (geheel of alleen de fysieke component), EQ-5D.

Cardiomyopathie: als LVM waarde 2 standaarddeviaties (=eenheid van de Z-score) boven het normale gemiddelde ligt. LVM staat voor 'Left ventricular mass'.

De EPAR (pag. 16/30 28 October 2009) geeft de volgende grenswaarden aan om de klinische relevantie in te schatten[8]:
- Voor **6MWT**
1) 54 meter (de geschatte grenswaarde),
2) 37 meter (de ondergrens v. h. 95% betrouwbaarheidsinterval)
3) 30 meter (de grens waardoor patiënten zich 'een klein beetje beter' voelen).
- Voor **FVC%** zijn de volgende veranderingen als grenswaarden voorgesteld:
1) 5% binnen 1 dag
2) 11-12% binnen weken
3) 15% of meer op jaarbasis

'Medical research council'(MRC)-schaal, die loopt van waarbij graad 0 een paralyse betreft en graad 5 normale kracht weergeeft, met de beweging tegen de zwaartekracht in als belangrijk criterium.

SF-36 **(='Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey')**
Vragenlijst voor het meten van kwaliteit van leven. Het instrument bestaat uit 8 dimensies: fysiek functioneren, rolbeperkingen door fysieke gezondheidsproblemen, pijn, algemene gezondheidsbeleving, vitaliteit, sociaal functioneren, rolbeperkingen door emotionele problemen, en geestelijke gezondheid. Deze 8 dimensies kunnen bovendien gesommeerd worden in een lichamelijke en een psychische hoofddimensie. De schaal loopt van 0-100; hoge scores duiden op gezond functioneren. Een score van 65 of hoger wijst op niet-ernstige fysieke beperkingen. Het afkappunt voor een minder goede lichamelijke kwaliteit van leven is een normscore kleiner of gelijk aan 50.

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van alglucosidase alfa is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Samenvatting van de eindconclusies voor de T=0 beoordeling in 2007:
- Werkzaamheid en effectiviteit. Bij de *klassieke, infantiel-verworven vorm* van de ziekte van Pompe is behandeling met alglucosidase werkzaam en effectief gebleken.
Bij de *niet-klassieke, laat-verworven vorm* is wel werkzaamheid aangetoond maar om de effectiviteit te beoordelen zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.
- Bijwerkingen. Bijwerkingen zijn meestal gerelateerd aan de aandoening zelf of aan de intraveneuze toediening. Alglucosidase alfa lijkt goed te worden verdragen.
- Ervaring. Gezien het zeldzame voorkomen van de aandoening is de ervaring met de behandeling met alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe beperkt.
- Toepasbaarheid. Alglucosidase alfa is breed toepasbaar bij patiënten met de ziekte van Pompe.
- Gebruiksgemak. De behandeling met alglucosidase alfa betreft een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 4 uur per 2 weken.

- Eindconclusie therapeutische waarde. Bij de behandeling van de ziekte van Pompe heeft alglucosidase alfa een therapeutische meerwaarde op grond van het eerste beschikbaar geneesmiddel voor deze aandoening.

3a Gunstige effecten
Evidentie.

klassieke vorm

Tabel 4.a. Gunstige effecten van alglucosidase alfa bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe t.o.v. een historische controlegroep, na 36 maanden behandeling[11]

	alglucosidase alfa (*n = 18*)	*standaard behandeling bij historische controle* (*n = 61*)	*p**
primaire uitkomstmaat			
Overleving zonder invasieve beademing			
[95% betrouwbaarheidsinterval]			
24 maanden	**67%** [45 tot 88]	**2%** [0 tot 6]	<0,001
36 maanden	**49%** [26 tot 73]	**2%** [0 tot 6]	<0,001
secundaire uitkomstmaten			
Algehele overleving			
[95% betrouwbaarheidsinterval]			
24 maanden	**94%** [84 tot 100]	**2%** [0 tot 6]	<0,001
36 maanden	**72%** [48 tot 96]	**2%** [0 tot 6]	<0,001
Cardiomyopathie			
LVM uitgangswaarde	7,1	n.a.	n.a.
LVM na 52 weken	3,3		
LVM na 130 weken	stabiel net boven de 2		
Motorische ontwikkeling (op week 52)			
aantal patiënten met minimale motor functie (%)	7 (39%)	n.a.	n.a.
aantal patiënten dat kan zitten, maar niet lopen (%)	4 (22%)		
aantal patiënten dat kan lopen (%)	7 (39%)		

Overleving is bepaald met behulp van Kaplan Meier Curve. Cardiomyopathie: als LVM waarde 2 standaard deviaties (=eenheid van de Z-score) boven het normale gemiddelde ligt, LVM = 'Left ventricular mass', n.a. = not assessed, % = percentage

De **AGLU 1602** studie werd verlengd met mediaan 2,3 jaar (1,1 tot 3 jaar) en genaamd AGLU 2403. AGLU 2403 gaf de volgende uitkomsten (zie Tabel 4.a.). Alle 18 patiënten overleefden de mijlpaal van 18 maanden. De leeftijd van 36 maanden werd door 7 patiënten bereikt. De 6 overleden patiënten stierven op leeftijden van 20 tot 44 maanden. De resultaten van de uitkomst overleving zonder enige beademing kwamen overeen met de resultaten van de overleving zonder invasieve beademing. Een ander secundair eindpunt was de motorische ontwikkeling. De 7 patiënten die geen of minimale motorische vooruitgang ontwikkelden hadden allen ook invasieve beademing nodig. Bij de studiestop waren nog 3 van deze 7 patiënten in leven.[11]

Tabel 4.b. Gunstige effecten van alglucosidase alfa bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe t.o.v. een historische controlegroep, na 52 - 104 weken behandeling[12]

	alglucosidase alfa (*n = 21*)	*standaard behandeling bij historische controle* (*n = 86*)	*p*
primaire uitkomstmaat			
Overleving op 104 weken [95% betrouwbaarheidsinterval]	**71,1%** [54,6 tot 90,6]	**26,3%** [6,5 tot 46,1]	n.a.
secundaire uitkomstmaten			
Overleving zonder invasieve beademing [t.o.v. het oorspronkelijke aantal dat geen invasieve beademing nodig had bij start v.d. behandeling]	**44%** (n= 7/16)	n.a.	n.a.
Cardiomyopathie			
LVM uitgangswaarde	6,5 ± 2,6	n.a.	n.a.
LVM na 52 weken	2,7 ± 2,5		
LVM na 104 weken	**0,9 ± 0,8**		
Motorische ontwikkeling*			
aantal patiënten met minimale motor functie (%)	4 (19%)	n.a.	n.a.
aantal patiënten dat kan zitten (%)	11 (52%)		
aantal patiënten dat kan lopen (%)	**5 (24%)**		

Overleving is bepaald met Cox proportional-hazards model. Cardiomyopathie: als LVM waarde 2 standaard deviaties (=eenheid van de Z-score) boven het normale gemiddelde ligt, LVM = 'Left ventricular mass', n.a. = not assessed, % = percentage
* 1 patiënt was overleden vóór deze beoordeling, de overige patiënten zijn geevalueerd op studie-einde: 52 tot maximaal168 weken,

De studie van Nicolino (**AGLU 1702**) omvatte patiënten met mediane startleeftijd van 13 maanden (bereik: 3-43) en GAA activiteit <1%. De resultaten (zie tabel 4.b.) tonen grote effectiviteit op overleving, zo was 71% van de patiënten op het eind van de studie nog in leven. Van de groep patiënten die vanaf het begin geen invasieve beademing nodig had, bleef 44% vrij van invasieve beademing. De hartgrootte verbeterde in nagenoeg alle patiënten en de motorische ontwikkeling verbeterde dusdanig dat 5 patiënten uiteindelijk konden lopen. Uiteindelijk zijn 6 van de 21 patiënten overleden op leeftijden van 7,7 tot 27,1 maanden.[12]

In de retrospectieve studie van Chakrapani werd de algehele overleving bepaald over de gehele studie i.p.v. over een bepaalde behandelduur. Van de 20 patiënten bleven 13 in leven en bereikten gedurende deze studie een mediane leeftijd van 45 maanden (5-108). Algehele overleving zonder invasieve beademing was 35% (7/20).30% (6/20) van de patiënten leefde maar afhankelijk was van beademing. 35% (7/20) van de patiënten overleed (mediane leeftijd van 10 maanden, bereik 6-15 maanden). Van de patiënten die jonger waren dan 6 maanden toen de diagnose werd vastgesteld (n=14) waren er nog 8 in leven, waarvan 4 zonder beademing. Wat de motorische ontwikkeling betreft, werd gevonden dat van de patiënten die ouder waren dan 1 jaar (n=10) er 4 konden lopen. Er wordt melding gemaakt van aanvallen waarvoor het nodig was om invasieve beademing in te zetten. In 8 van de 13 gevallen was deze beademing slechts tijdelijk (2 dagen tot 2 weken) nodig. Maar wanneer de beademing langer dan 2 weken nodig was, dan ontstond er voor deze patiënten een blijvende, langdurig behoefte.

Uitkomstenonderzoek bij klassieke vorm

Van de 16 patiënten die voor behandeling in aanmerking kwamen zijn 12 patiënten geïncludeerd. Hiervan zijn 9 patiënten nog in leven (met leeftijden van 3 maanden tot 12,6 jaar) en zijn 3 patiënten overleden door ademhalingsinsufficiëntie (op leeftijden van 8 maanden, en 2x 4,3 jaar). Van de patiënten in het uitkomstenonderzoek, zijn 6 patiënten afhankelijk geworden van beademing en 3 van deze 6 zijn uiteindelijk overleden. Wat motorische ontwikkeling betreft, zijn 4 van de 12 patiënten blijvend in staat te lopen (2 patiënten waren tijdelijk in staat tot lopen). De cardiale hypertrofie die bij allen bij aanvang aanwezig was is over het algemeen verbeterd. In 6 patiënten is de LVM normaal geworden, maar 1 patiënt vertoonde tekenen van cardiale "failure" ten tijde van overlijden.

Niet-klassieke vorm

Tabel 5.a. Gunstige effecten van alglucosidase alfa t.o.v. placebo, bij patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe, na 78 weken behandeling[9]

	alglucosidase alfa (n = 60)	*placebo (n = 30)*	*p**
primaire uitkomstmaten			
Δ"6-minute walk test" (6MWT) in meters	**+25,13**	**-2,99**	0,03
[95% betrouwbaarheidsinterval]	[10,07 tot 40,19]	[-24,16 tot 18,18]	
uitgangswaarde	332,2 ± 126,7	317,9 ± 132,3	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+7,6%)	(-0,9%)	
Δ% van de voorspelde FVC in "upright position"	**+1,20**	**-2,20**	0,006
[95% betrouwbaarheidsinterval]	[-0,16 tot 2,57]	[-4,12 tot -0,28]	
uitgangswaarde	55,4 ± 14,4	53,0 ± 15,7	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+2,2%)	(-4,2%)	
secundaire uitkomstmaten			
Spierkracht			
hoeveelheid been spierkracht, Δ% van de voorspelde QMT [95%	**+1,18**	**-2,00**	0,11
betrouwbaarheidsinterval]	[-1,07 tot 3,42]	[-5,16 tot 1,17]	
uitgangswaarde	37,7 ± 18,9	32,5 ± 18,2	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+3,1%)	(-6,2%)	
hoeveelheid arm spierkracht, Δ% van de voorspelde QMT [	**+5,05**	**+1,47**	0,19
95% betrouwbaarheidsinterval]	[1,91 tot 8,18]	[-2,92 tot 5,87]	
uitgangswaarde	55,9 ± 20,4	56,9 ± 18,2	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+9,0%)	(+2,6%)	
Overige pulmonale testen			
Δ% van de voorspelde MIP	**+3,48**	**-0,35**	0,09
[95% betrouwbaarheidsinterval]	[0,91 tot 6,04]	[-3,95 tot 3,25]	
uitgangswaarde	40,0 ± 19,7	42,6± 21,0	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+8,7%)	(-0,8%)	
Δ% van de voorspelde MEP	**+3,24**	**-0,56**	0,04
[95% betrouwbaarheidsinterval]	[1,91 tot 5,29]	[-3,43 tot 2,31]	
uitgangswaarde	32,0±12,1	30,8±12,0	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+10,1%)	(-0,18%)	
Kwaliteit van leven			
SF-36 (fysieke component)	**+0,80**	**+1,16**	0,83
[95% betrouwbaarheidsinterval]	[-1,22 tot 2,82]	[-1,64 tot 3,97]34,9	
uitgangswaarde	34,3 ± 8,9	± 7,3	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+2,3%)	(+3,2%)	

* de p-waarde is gebaseerd op het verschil tussen de 2 groepen.
Voor afkortingen zie tabel 1b.

Bij de beoordeling door de CFH in 2006 ontbrak bewijs voor effectiviteit van alglucosidase alfa voor deze vorm van de ziekte. Inmiddels is een dubbel-geblindeerde RCT afgerond (**AGLU 2704**). Tabel 5.a. geeft de resultaten van deze studie weer. Na anderhalf jaar (78 weken) wordt op de primaire eindpunten in de alglucosidase-arm geringe doch statistisch significante verbeteringen gevonden t.o.v. de placebo-arm. Zo wordt op de 6MWT een totale verbetering gevonden van 28,12 en op de FVC (% van voorspeld) van 3,40. Op de overige uitkomstmaten, waaronder de "kwaliteit van leven" voor de fysieke component van de SF-36, zijn geen statistisch significante verschillen gevonden.[9]

Deze studie is verlengd tot week 104 (voor Europa) of week 130 (voor de USA). De resultaten zijn nog niet gepubliceerd en als vertrouwelijk studierapport beschikbaar. Voortzetting van de therapie toont dat de behaalde resultaten op week 78 voor het merendeel behouden blijven tot week 104. Voor de uitkomstmaat 6MWT was deze in de alglucosidase-arm na 78 weken +25,1 en na 104 weken +21,3 meter t.o.v. de uitgangswaarde. Voor de uitkomstmaat FVC was deze in de alglucosidase-arm na 78 weken +1,3% en na 104 weken +0,8% t.o.v. de uitgangswaarde. De arm met patiënten die eerst placebobehandeling kregen, toonde geen verbetering noch een

verslechtering op de uitkomsten 6MWT en FVC. Na 26 weken behandeling was de 6MWT was +4,1 meter en de FVC -1,0%.[13]

Tabel 5.b.Gunstige effecten van alglucosidase alfa bij patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe, na 52 weken behandeling.[10]

	uitgangswaarden (n=44)	*t= 12 maanden (n=44)*	*verschil*	*p*
uitkomstmaten				
6MWT **(in meters)** gemiddelde ± standaard deviatie (aantal patiënten)	341 ± 149,49 (n=22)	393 ± 156,98 (n=22)	52	0,026
Δ% van de voorspelde FVC gemiddelde ± standaard deviatie (aantal patiënten)	69,6 ± 28,1 (n=33)	70,0 ± 26,9 (n=33)	0,4	0,929
SF-36	1,5 punten onder de normaalwaarden in de USA (M=50 ± 10)	1,5 punten onder de normaalwaarden in de USA (M=50 ± 10)	-	n.a.

* de p-waarde is gebaseerd op het verschil tussen de uitgangswaarden en waarden na 12 maanden
Voor afkortingen zie tabel 1b.

De studieresultaten van de open-label investigator-geïnitieerde studie (Tabel 5.b.) zouden ter ondersteuning kunnen dienen van de RCT. De uitkomstmaten 6MWT, FVC en SF-36 zijn nl. ook in de RCT meegenomen. De SF-36 toont wederom geen verbetering na behandeling, maar de waarden voor de kwaliteit van leven liggen daarnaast ook hoger dan in de RCT. I.t.t. de RCT toont de FVC geen verbetering na 12 maanden behandelduur. De 6MWT doet dit wel en met een groter verschil dan in de RCT werd gevonden. Op het merendeel van de uitkomstmaten vond deze studie geen verbetering.

Overleving
In de gepubliceerde studie van Güngor[21] wordt de overleving voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe bepaald met behulp van een Kaplan-Meier curve. Van de 303 patiënten die zijn opgenomen in de survey, zijn 268 geïncludeerd in de analyse. In de studie van Güngor werden patiënten meegenomen òf tot studiestop, òf tot overlijden, òf tot de eerste enzymbehandeling. Dus indien patiënten enzymbehandeling kregen, werden zij als onbehandeld gezien tot de eerste injectie en werd de tijdsperiode tot dat moment in de analyse meegenomen. Vanaf het moment van de eerste injectie werden patiënten gecensureerd. De Kaplan-Meier analyse in de Güngor studie toont dat 5 jaar na inclusie 88% van de onbehandelde patiënten nog in leven is. Verder toonde de studie een sterke relatie tussen mate van handicap en overleving. Na 5 jaar was de overleving 95% voor valide patiënten t.o.v. 74% voor patiënten die zowel rolstoel als beademing ter ondersteuning hadden. Tenslotte bevatte deze studie aanwijzingen dat de mortaliteit in patiënten met de ziekte van Pompe hoger is dan de mortaliteit in de algemene populatie.

In bijlage 7 van de aanvraag heeft de aanvrager een niet-gepubliceerde analyse ingevoegd voor 280 van de 303 patiënten uit de survey. De analyse verdeelt de patiënten over 2 armen, nl. behandelde patiënten (n=202) en niet-behandelde patiënten (n=78). Grafieken in deze bijlage 7 geven weer dat na 5 jaar zo'n 95% van de behandelde patiënten nog in leven is versus zo'n 70% van de onbehandelde patiënten. De odds ratio voor alglucosidase behandeling is 0,16 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,07-0,37). Specifieke kenmerken voor de patiënten in de 2 armen zijn niet gegeven, maar patiënten die geen therapie kregen (omdat ze bijvoorbeeld waren overleden voordat de behandeling beschikbaar kwam) werden tot de onbehandelde patiënten gerekend.
De aanvrager heeft aanvullende analyses van deze gegevens geleverd. Deze tonen geen drastische verschillen in invaliditeit tussen de niet-behandelde patiënten en de patiënten bij aanvang van de alglucosidase alfa behandeling, vóórafgaand aan de behandeling was de behandelarm wel iets meer valide. Verder waren meer patiënten in de behandel-arm afkomstig uit Nederland dan in de niet-behandelde arm. De hazard ratio's (HR) uit de nieuwe Cox regressie analyses wijzen op een verschil in overleving tussen behandelde en niet behandelde patiënten. De minst conservatieve benadering vindt een HR van 0,11 (95% CI 0.05-0.23) en de meest conservatieve benadering een HR van 0,54 (95% CI 0.25-1.19).

Uitkomstenonderzoek bij de niet-klassieke vorm
Het onderzoek dat beschreven staat in het kosteneffectiviteit deel van het dossier is opgesplitst in patiënten bij wie met alglucosidase behandeling werd gestart vóór hun 18e jaar en patiënten die pas na hun 18e deze behandeling kregen. Voor de kinderen nam spierkracht toe in alle patiënten op één na, welke al volledig paralytisch was bij aanvang van de behandeling. Voor 3 van de 16 patiënten was spierkracht niet bepaald (een patiënt was te kort behandeld en twee anderen waren te jong). De FVC kon betrouwbaar bepaald worden voor 12 van de 16 onderzochte patiënten en bleef stabiel bij deze patiënten.

Bij 51 volwassen patiënten worden vóór de start van de therapie de uitkomsten bepaald. Deze uitkomsten werden naderhand vergeleken met waarden voor spierkracht middels de Medical Research Council (MRC) en Hand Held Dynamometry (HHD) sumscore, en ademcapaciteit middels Forced Vital Capacity (FVC). Deze verbeterden gemiddeld enkele procenten t.o.v. de uitgangswaarden en deze verbeteringen waren statistisch significant. Subgroepanalyses toonden geen verschillen in het effect op spierkracht.

Tot slot is de kwaliteit van leven bepaald middels de EQ-5D. De kwaliteit van leven is voor 72 onbehandelde patiënten gelijk aan die voor 73 behandelde patiënten, nl. 0,72. De patiëntenkarakteristieken kwamen grotendeels overeen.

Discussie.
klassieke vorm
Klinische studies tonen een grote verbetering op de cardiomyopathie. Deze gaat gepaard met een sterke stijging in overleving t.o.v. een onbehandelde controlegroep. Het merendeel van de patiënten in de studies werd echter afhankelijk van invasieve beademing en heeft de mijlpaal "lopen" niet bereikt. Het EPAR stelt dat voor het merendeel van de patiënten geldt dat de behandeling alleen een verlenging van de (invasieve ventilatie vrije) overleving bewerkstelligt. Zoals ook is opgenomen in de indicatiestelling includeert het uitkomstenonderzoek bij de klassieke patiënten geen patiënten die al zwaar gehandicapt waren.** Hierdoor zullen de uitkomsten enigzins beter zijn dan die van overige klinische studies bij patiënten met de klassieke vorm. Opzienbarend is wederom het effect op myocardiopathie, die bij 6 van de geïncludeerde patiënten geheel verdwijnt, bij 4 anderen is een sterke afname in cardiale omvang gevonden. Van de geïncludeerde patiënten toont bijna de helft (45% op t=5 jaar) een overleving zonder invasieve beademing. Zes van de 12 patiënten bereiken de mijlpaal "lopen" en 4 van deze 6 blijven dit kunnen. Geen verbetering in mobiliteit werd gevonden voor 2 patiënten welke al geen motorische functie hadden voor de start van de therapie.

<u>Dosisverhoging</u>
Op dit moment worden 7 van de 8†† klassiek-infantiele Nederlandse patiënten behandeld met 40 mg/kg/week. Het is mogelijk dat neutraliserende antilichamen de werking van alglucosidase alfa tegengaan. Het is niet duidelijk of dit bij deze patiënten met dosisverhoging het geval is. De indicatiestelling bericht dat door behandelaren voor deze dosering is gekozen op basis van de klinische conditie van de patiënten, met name de respiratoire conditie. Daarnaast kijkt het team naar de plasma concentratie van alglucosidase alfa, naar de intracellulaire enzymconcentratie en naar de halfwaardetijd van dit enzym. Deze gegevens zijn niet beschikbaar gesteld.
Na dosisverhoging is volgens de behandelend artsen de respiratoire conditie verbeterd. Er zijn voor dit dosiseffect echter geen gepubliceerde gegevens. Ook zijn er patiënten die deze dosering al kregen door deelname aan een pilot trial. Op basis van de studie AGLU01602[11,15] benadrukken de SmPC en EPAR dat analyse van de werkzaamheid geen verschil vertoont tussen 20 mg/kg of 40 mg/kg per 2 weken op de uitkomstmaten overleving, overleving zonder invasieve beademing, overleving zonder enige vorm van beademing, afname in LVM, winst in groeiparameters en het bereiken van motorische mijlpalen.[1,16]
De aanvrager geeft aanvullende gegevens voor 4 infantiele patiënten die behandeld werden met 40 mg/kg/week vanaf de start van de behandeling in vergelijking tot 6 infantiele patiënten die met 20 mg/kg/2 weken behandeld werden. Naast de groepsgrootte is de follow-up periode vrij klein en zijn na 14 maanden 3 van de 4 patiënten met de hogere dosering gecensureerd. Op tijdstip 14

** De indicatiestelling bericht dat patiënten met zeer ernstige spierzwakte en bedreigde respiratoire conditie geen alglucosidase alfa krijgen.[16]
†† Het is niet duidelijk waarom hier van 8 patiënten wordt gesproken i.p.v. 12. Mogelijk omdat 3 patiënten zijn overleden en 1 uit België komt?

maanden is één van de 6 patiënten in de groep met de lagere dosering overleden, maar geen in de andere groep. Alle 4 de patiënten met de dosering 40 mg/kg/week waren in staat stappen te zetten (t.o.v. 6 van de 12 die in het uitkomstenonderzoek (tijdelijk) in staat zijn geweest te lopen). De EPAR bericht dat de klassieke patiënten met geheel geen GAA (CRIM negatieve patiënten) in de studie met 40 mg/kg/2 weken werden behandeld. Deze patiënten hebben een slechtere prognose en een grotere kans op de ontwikkeling van inhiberende antilichamen (zie bijwerkingen).
Een hogere dosering kan op individuele gronden worden overwogen. Terughoudendheid is echter vereist tezamen met openbaarheid over de klinische gegevens waarop de beslissing wordt genomen, zoals o.a. de aangeboren GAA activiteit, de AIMS score, en de plasmaconcentratie van alglucosidase alfa.

niet-klassieke vorm
De meeste resultaten uit de RCT zijn niet statistisch significant, en het is onduidelijk in hoeverre de resultaten, die wel statistisch significant zijn, klinisch relevant zijn. De klinische relevantie kan worden betwijfeld omdat de grenswaarden voor de uitkomsten voor 6MWT (30 meter) en FVC (15%) door het merendeel van de patiëntenpopulatie niet worden bereikt. De NJEM publicatie geeft aan dat de studieduur was verlengd (van 52 naar 78 weken) middels een protocol wijziging op basis van een schatting van de standard error van het behandel effect op de 6MWT, om verzekerd te zijn van voldoende power voor de bepaling van dit 6MWT eindpunt. Verder paste de data niet in het eerder voorgestelde linear mixed effects (LME) model en werd dit analysemodel vervangen door andere statistische methoden. Daarnaast werden de gevonden verschillen uit de RCT op de uitkomsten 6MWT en FVC, niet bevestigd in de extensie van deze studie bij behandeling van patiënten uit de placebo-arm. In deze extensie studie werd door de auteurs ter verklaring aangegeven dat verbetering op de 6MWT "motivation-driven" is, wat afbreuk doet aan de validiteit van deze test. Ook de auteurs van de Strothotte studie geven aan dat de resultaten waarschijnlijk kunnen komen door het "bystander effect" door de verbeterde aandacht, specifieke verzorging van pulmonair functioneren en ventilatie en de tweewekelijkse medische contacten. Een andere verklaring kan zijn dat de latere start van de alglucosidase alfa behandeling mogelijk de reactie van deze patiëntengroep kan hebben verminderd. Geopperd is dat er een beperkt "therapeutic window" bestaat voor wanneer de therapie wel of niet aanslaat.[2,13]

<u>subgroepen</u>
'responder' analyse
In de EPAR is een 'responder analyse' beschreven die echter niet door de CFH te interpreteren is. De EMA concludeert dat er een trend is tot verbetering en dat de subgroepanalyses suggeren dat alglucosidase alfa behandeling mogelijk een verbetering geeft in patiënten met een mild tot matig stadium van de ziekte. Dit zou met name zijn bij patiënten in de subset met 6MWT≥300 meter of FVC≥55%.
ernstig zieke patiënten
De EMA acht het minder waarschijnlijk dat de therapie effectief is bij ernstig zieke patiënten met de niet-klassieke, laat-verworven vorm van de ziekte.[8]
juveniele patiënten
De publicatie van Capelle 2010 beschrijft een studie bij patiënten met de juveniele vorm van de ziekte van Pompe. De studie omvatte resultaten voor 5 patiënten, wat gezien de zeer lage incidentie van de juveniele vorm niet opzienbarend is. De studie vond stabilisatie of lichte verbeteringen op uitkomsten als FVC, MMT en HHD en ook 6MWT wanneer gerend werd en de QMT. Deze laatste verbeteringen kunnen ook deels te wijten zijn aan enkele operaties aan de achillespees. Daarnaast kunnen, vanwege het open-label karakter en de zeer kleine patiëntenaantallen (n=5), geen conclusies worden getrokken uit de studieresultaten.

Uitkomstenonderzoek
Uitkomstenonderzoek kan informatie verschaffen over de toepassing van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk bij de algemene patiëntenpopulatie (dus de niet voorgeselecteerde populatie van klinische onderzoeken). Het is met name van belang de effectiviteit te bepalen bij ernstig zieke patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte, omdat deze niet zijn meegenomen in de RCT en omdat de EMA het minder waarschijnlijk acht dat de therapie bij deze groep effectief is. Het uitkomstenonderzoek bericht echter geen harde uitkomsten, waardoor de effectiviteit van alglucosidase alfa bij de patiënten van het uitkomstenonderzoek niet direct vergeleken kan worden met de resultaten van de klinische studies. Ook is de vergelijking moeilijk, omdat andere uitkomsten zijn beschreven.

Er is niet aangegeven of patiënten afhankelijk zijn geworden van beademing of rolstoel. Het is de vraag in hoeverre de toename in spierkracht zich verhoudt tot de normale toename door de fysieke ontwikkeling. De aanvrager geeft schriftelijk nog aan dat het optreden van progressieve spierzwakte tijdens de groei meer complicaties met zich meebrengt zoals het optreden van scoliose en contracturen.

overleving
Het is niet duidelijk waarom in bijlage 7 van de aanvraag, de arm met onbehandelde patiënten een zo drastisch lager overlevingspercentage heeft dan de onbehandelde patiënten in de Güngor studie, nl. resp. 70% t.o.v. 88%. Een dergelijk verschil in overleving is opmerkelijk. In het uitkomstenonderzoek worden de patiënten die geen therapie kregen (omdat ze bijvoorbeeld waren overleden voordat de behandeling beschikbaar kwam) tot de onbehandelde patiënten gerekend. Dit duidt op een selectiebias van patiënten die eerder overleden voor deze arm. Tot slot kunnen de Kaplan-Meier overlevingsschattingen door censoring en kleinere groepsgrootte lager uitvallen. Ondanks dat de analyses wegens mogelijke selectiebias niet optimaal zijn, suggereren deze uitkomsten een positief effect van alglucosidase alfa behandeling op overleving. In de vraagstelling doelmatigheidstoets wordt geschat dat dit effect op overleving zo'n 0,25 gewonnen levensjaren is bij een behandelduur van 15 jaar. Bij een tijdshorizon van 40 jaar wordt het effect van alglucosidase alfa behandeling geschat op 1,6 gewonnen levensjaren.

Conclusie.
klassieke vorm
De resultaten wijzen op een verlenging van de (invasieve ventilatie vrije) overleving en een sterke verbetering van de cardiomyopathie. Bij een kwart van de patiënten ontwikkelde de motoriek zich dusdanig dat deze patiënten zelfstandig konden lopen. Uit klinische studies blijkt niet dat de dosering 40 mg/kg per 2 weken effectiever is dan 20 mg/kg per 2 weken.
niet-klassieke vorm
Er zijn aanwijzingen dat alglucosidase alfa een geringe effectiviteit heeft in vergelijking tot ondersteunende zorg en er zijn aanwijzingen dat behandeling tot levensverlenging kan leiden. Er zijn geen aanwijzingen dat de behandeling leidt tot verbetering van de kwaliteit van leven. Verder ontbreekt enig bewijs bij ernstig zieke patiënten.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe[1]

	klassieke vorm	*niet-klassieke vorm*
meest frequent	(zeer vaak) - afname van de zuurstofsaturatie - tachycardie - tachypneu, hoesten - urticaria, huiduitslag - blozen - pyrexie - rhonchi, - tachycardie, - bronchospasme, - periorbitaaloedeem, - hypertensie.	(vaak) - verhoogde bloeddruk - paresthesieën - maag-darm stoornissen - beklemd gevoel op de keel of borst - blozen - overgevoeligheid - spieraandoeningen - pyrexie - perifeer oedeem - urticaria, - papulaire huiduitslag, - pruritus, - hyperhidrosis - angio-oedeem, - niet-cardiale pijn op de borst - supraventriculaire tachycardie.

Voor de volledige lijst zie SmPC tekst.

Evidentie. Nagenoeg alle bijwerkingen traden op gedurende of net na de infusie en waren mild tot matig van aard. In de studies bij de niet-klassieke ziekte, kwamen veelal vergelijkbare effecten voor, maar in een lagere frequentie. In klinisch onderzoek met alglucosidase alfa kwamen infusiegerelateerde bijwerkingen voor bij ongeveer de helft van de patiënten met de klassieke

vorm en bij 28% van de patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe (t.o.v. 23% bij de placebogroep). Deze infusiegerelateerde reacties konden zich veelvuldig herhalen bij enkele patiënten in de alglucosidose-arm. Verder trad bij enkele patiënten (<1%) een anafylactische shock of een hartstilstand op tijdens de infusie met alglucosidase alfa. Ook zijn bij gebruik van alglucosidase alfa ernstige cutane reacties gerapporteerd, waaronder ulceratieve en necrotiserende huidlaesies. Deze zijn mogelijk immuungemedieerd.[1,7,8]

Immunogeniteit

Patiënten die IgE-antilichamen ontwikkelen tegen alglucosidase alfa lijken een verhoogd risico te hebben op het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen wanneer alglucosidose alfa opnieuw wordt toegediend. Daarnaast ontwikkelde een meerderheid van de patiënten in klinisch onderzoek IgG-antilichamen tegen GAA, meestal binnen 3 maanden na start van de behandeling. Patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe die met een hogere dosis (40mg/kg) behandeld werden, vertoonden een tendens hogere titers van antilichamen te ontwikkelen.[1] De EPAR maakt melding dat bij 6 van de 39 patiënten met de klassieke vorm helemaal geen endogeen GAA eiwit werd gevonden. Van deze 6 patiënten hadden 5 patiënten hoge en aanhoudende anti-rhGAA IgG antilichaam titers. Er waren aanwijzingen dat bij patiënten met hoge antilichaam titers er een slechtere klinische reactie en prognose is in vergelijking met patiënten met lagere titers. Bij 3 van deze 5 trad inhibitie van enzymactiviteit of -opname op van meer dan 20%.[7]

Dosisverhoging

In de SmPC tekst wordt alleen de dosering 20 mg/kg (per 2 weken) aanbevolen, omdat bij 40 mg/kg (per 2 weken) meer infusiegerelateerde reacties (=IAR oftewel 'Infusion Associated Reactions') en overige bijwerkingen optreden als tachycardie, hypertensie en hypotensie.[1] De SmPC tekst verwijst hiervoor naar de Kishnani studie. Deze bericht dat 5 v.d. 9 patiënten met de klassieke vorm die werden behandeld met 20 mg/kg per 2 weken samen 47 IARs hadden (21% van het totale aantal) hadden. In de 40 mg/kg per 2 weken groep hadden 6 v.d. 9 patiënten samen 177 IARs (79% van het totale aantal).[11] De aanvrager heeft aangegeven dat zij de infusie geassocieerde reacties onder controle heeft gekregen door aanpassingen in de infuussnelheid en eventuele premedicatie (antihistaminica en/of hydrocortison).

Conclusie. Veel van de bijwerkingen die optreden zijn gerelateerd aan de aandoening zelf en komen vaker voor bij de klassieke vorm van de ziekte van Pompe dan bij de niet-klassieke vorm. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen vaak tot zeer vaak voor, en deze zijn in sommige gevallen ernstig. Verder zijn ernstige cutane reacties gerapporteerd. Hogere doseringen kunnen gepaard gaan met meer bijwerkingen.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met alglucosidase alfa*

	alglucosidase alfa
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	marktregistratie in 2006, maar slechts ± 3330 patiëntjaren[1, 20]
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en >100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
ruim: > 10 jaar op de markt	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

De ervaring is beperkt, maar dit middel wordt wel al vanaf 1999 bij patiënten met de ziekte van Pompe toegepast.[19]

Conclusie. Gezien het zeldzame voorkomen van de aandoening is de ervaring met de behandeling met alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Alglucosidase alfa mag niet worden gebruikt bij levensbedreigende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen wanneer hernieuwde toediening van het middel niet succesvol was.

Specifieke groepen: Bij één patiënt met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe werd tijdelijk nefrotisch syndroom geconstateerd dat na tijdelijke onderbreking van de behandeling weer verdween.

Alglucosidase mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en tijdens de lactatie tenzij beslist noodzakelijk.
Interacties: Er zijn geen interactieonderzoeken uitgevoerd.

Conclusie. Bij patiënten met levensbedreigende overgevoeligheid voor alglucosidase alfa is de toepasbaarheid beperkt.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van alglucosidase alfa[1]

	alglucosidase alfa
toedieningswijze	4 uur durende intraveneuze infusie
toedieningsfrequentie	1 x per 2 weken.

Bij de klassieke vorm van de ziekte wordt bij het merendeel van de patiënten 40 mg/kg algucosidase alfa 1x per week toegediend.[16] De infuussnelheid is bij deze hogere dosering verlaagd en een premedicatie als antihistaminica en/of hydrocortison kan gegeven worden.

Conclusie. De behandeling met alglucosidase betreft een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 4 uur per 2 weken of gedurende meer dan 4 uur per week.

3.d Eindconclusie therapeutische waarde

Uit klinische studies blijkt dat de behandeling met alglucosidase bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe een groot en relevant effect heeft op overleving en cardiomyopathie. Bij de niet-klassieke vorm zijn de resultaten gering. Over het algemeen wordt de behandeling goed verdragen alhoewel enkele patiënten een sterke overgevoeligheid voor alglucosidase alfa ontwikkelden. Bij de behandeling van zowel de klassieke vorm als de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe heeft alglucosidase alfa een therapeutische meerwaarde t.o.v. best ondersteunende zorg.

Vergelijking tussen t = 0 en t = 4

Op t = 0 concludeerde de CFH dat alglucosidase alfa een therapeutische meerwaarde had bij de klassieke ziekte van Pompe, maar dat de effectiviteit bij de niet-klassieke vorm onvoldoende was aangetoond. De primaire uitkomstmaat voor de klassieke vorm was toen 'overleving' en voor de niet-klassieke vorm zowel spierkracht, spierfunctie als longfunctie. Deze uitkomstmaten komen overeen met de uitkomstmaten op t=4. Inmiddels zijn meer studies beschikbaar waaronder gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek voor de niet-klassieke vorm van de ziekte. Voor de klassieke vorm van de ziekte tonen nieuwe studiegegevens dat de effecten langdurig aanhouden, maar ook dat het merendeel van de patiënten afhankelijk wordt van beademing en de motorische ontwikkelingsmijlpaal "lopen" nooit bereikt. De resultaten voor de niet-klassieke vorm van de ziekte tonen mogelijk trends tot verbetering, maar de klinische significantie van de resultaten is onduidelijk. Wel zijn er aanwijzingen dat een geringe levensverlenging kan optreden. Er zijn geen verbeteringen op de uitkomstmaat "kwaliteit van leven" gevonden.

Tabel 9 Beoordelingen van alglucosidase voor de indicatie ziekte van Pompe bij de klassiek (infantiel-verworven) vorm en de niet-klassiek (laat-verworven) vorm*

	*2007**	*huidige beoordeling*
ten opzichte van	historische controle groep	historische controle
effectiviteit:		
klassieke vorm		
- overleving	++	++
- overleving zonder beademing	++	+
- vermindering hartvergroting	++	++
- motorische ontwikkeling	++	+
ten opzichte van	historische controle groep	historische controle en placebo
effectiviteit:		
Niet klassieke vorm		
- overleving	n.a.	0/+
- overleving zonder beademing	n.a.	0
- verbetering longfunctie	n.a.	0
- verbetering spierkracht	n.a.	+
- verbetering spierfunctie	n.a.	0
- kwaliteit van leven (SF-36)	n.a.	
bijwerkingen	0	0
ervaring	-	-
toepasbaarheid	0	-
gebruiksgemak	-	-
therapeutische waarde		
klassieke vorm	++	++
niet klassieke vorm	+	+

thrapeutische waarde t.o.v. de ++: veel gunstiger; +: gunstiger; 0: gelijk; -: ongunstiger; --: veel ongunstiger; n.a.: not assessed.
*De power van de studies is te klein om hier harde conclusies aan te verbinden.

4. Claim van de aanvrager en oordeel van de CFH

4a Claim van de aanvrager

"Myozyme® (alglucosidase alfa) is een oorzakelijke therapie en is erop gericht het erfelijk tekort aan α-glucosidase op te heffen bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe. Myozyme® is het eerste en tot nu toe enige beschikbare geneesmiddel voor de ziekte van Pompe. Het heeft een duidelijke therapeutische meerwaarde voor zowel de klassiek infantiele vorm als langzamer progressieve vormen die voorkomen op de kinder- en adulte leeftijd. Op basis daarvan is continuering van plaatsing op de NZa Beleidsregel Weesgeneesmiddelen aangewezen."

4b Oordeel CFH over de claim van de aanvrager

Onderzoeksresultaten van de behandeling van patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe met alglucosidase alfa tonen een verlenging van de (invasieve ventilatie vrije) overleving ten opzichte van historische controlegroepen. Ook is goede effectiviteit aangetoond op de hartgrootte. Bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe zijn de effecten gering. Verder is er op groepsniveau geen veranderingen gevonden in de kwaliteit van leven.

5. Literatuur

1. SmPC Myozyme 08/2010.
2. Hagemans ML Pompe disease in children and adults: natural course, disease severity and impact on daily life. Results from an international patient survey. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam 2006.
3. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease. 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics 2003; 112: 332-40.
4. Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord 2009; 19: 113-7.
5. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet. Med. 2006b; 8:267-88.
6. Ausems MG, Ten Berg K, Kroos MA, et al. Glycogen storage disease type II: birth prevalence agrees with predicted genotype frequency. Community Genet 1999; 2:91-96.
7. EPAR assessment report for MyozymeEMEA/567664/2008. (klassieke, infantiel-verworven)
8. EPAR assessment report for MyozymeEMEA/CHM/631070/2009. (niet-klassieke vorm)
9. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010; 362:1396-406 .
10. Strothotte S, Trigl-Pill N, Grunert B, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12 month results of an observational clinical trial. J Neurol 2010; 257: 91-7.
11. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs lont-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res 2009; 66: 329-35.
12. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genet Med 2009; 11: 210-9.
13. Van der Ploeg AT, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Alglucosidase Alfa in Patients with Late-Onset Pompe Disease. Draft manuscript.
14. Van Capelle CI, van der Beek NA, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A tree-year open-label study. Neuromuscul Disord 2010; 20: 775-782.
15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007; 68:99-109.
16. Bijlage 5 van de aanvraag, Indicatiestelling van de behandeling met Myozyme. Patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe.
17. Bijlage 6 van de aanvraag, Indicatiestelling van de behandeling met Myozyme. Kinderen en volwassenen met "late-onset" ziekte van Pompe.
18. Bijlage 7 van de aanvraag, Survival of adult Pompe patients with and without treatment with enzyme replacement therapy.
19. Farmacotherapeutisch rapport alglucosidase-alfa (Myozyme®) bij de indicatie de ziekte van Pompe. 2007. (T=0 beoordeling)
20. Myozyme® (alglucosidase alfa) 7th Periodic Safety Update Report (PSUR), 22 november 2010. Period Covering: 29 September 2009 - 28 September 2010 (6 pages).

21. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy.manuscript
22. Kishani PS, Hwu W-L, Mandel H, et al. A retrospective, mutlinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. Journal of Pediatrics 2006a 148:671-6.
23. Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, et al. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. J Inherit Metab Dis. 2010; 33:747-50.
24. Uitkomstenonderzoek in het FE dossier (tab D).
25. World Health Organization. Global burnden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf
26. Kanters TA, Hagemans ML, Van der Beek NA, et al. Burden of illness of untreated patients with Pompe disease. (Submitted).

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012.

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

Bijlage
Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies
huidig
Voor onderhoudsbehandeling van de ziekte van Pompe komt behandeling met alglucosidase-α in aanmerking. Nauwlettende evaluatie van de therapie is van belang om voortzetting van de behandeling te beoordelen.

voorstel nieuw CFH-advies:
Voor onderhoudsbehandeling van de klassieke vorm van de ziekte van Pompe komt behandeling met alglucosidase alfa in aanmerking. Bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe zijn de resultaten van de behandeling gering. Nauwlettende evaluatie van de patiënt is van belang om de start en voortzetting van de behandeling te beoordelen.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Weesgeneesmiddelen'

Feitelijk kostenbeslag rapport alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe'

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de werkelijke kosten van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebepaling en het uitkomstenonderzoek en de daar aan gerelateerde kosteneffectiviteitsanalyse de basis voor het besluit over continuering van opname van een geneesmiddel in de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijke aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moest worden opgenomen.
Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de continuering van opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Alglucosidase alfa is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangingstherapie (ERT=Enzyme Replacement Therapy) bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe (zure α-glucosidase-deficiëntie).

Voor de werkzaamheid van Myozyme® bij patiënten met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe is het bewijs beperkt.[1]

Beleidsregel WeesGeneesmiddelen
Aglucosidase alfa is voor de indicatie ziekte van Pompe opgenomen in de NZa beleidsregel weesgeneesmiddelen vanaf 26 februari 2007 (100% vergoeding). De therapeutische meerwaarde van alglucosidase alfa bij de behandeling van de ziekte van Pompe is op t=0 vastgesteld voor de klassieke, infantiele patiënten. Er waren toen onvoldoende gegevens om de therapeutische waarde voor de niet-klassieke, "late-onset" patiënten vast te stellen.[2] Hierbij dient te worden opgemerkt dat er voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe één centrum is in Nederland. Dat is het Erasmus Medisch Centrum.

2.2 Aantal patiënten

Totaal aantal patiënten met de ziekte van Pompe
Voor een bepaling van het werkelijke aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld kan gebruik worden gemaakt van gepubliceerde bronnen. Het incidentiecijfer was geschat op minimaal 1 op 40.000 geboorten.[3] Dit is opgebouwd uit een incidentie van 1 op 138.000 voor de klassieke vorm van de ziekte en minimaal 1 op 57.000 voor de niet-klassieke vorm,[3] De aanvrager geeft aan dat de afgelopen jaren 7-8 nieuwe diagnoses per jaar zijn gesteld. Het prevalentiecijfer voor de ziekte van Pompe was in 2010 in Nederland 115.

Aantal patiënten met de ziekte van Pompe, dat behandeld wordt met alglucosidase alfa :
Uit de database van de apotheek van het Erasmuc MC blijkt dat van 2006 tot 2010 er jaarlijks achtereenvolgens 35, 54, 84, 92, en 96 patiënten behandeld zijn. In 2009 waren 17 van de 92 patiënten kind en 75 patiënten volwassen. In tabel 1 staat een overzicht van deze aantallen. De aantallen vallen binnen de range van het aantal geschatte patiënten in de kostenprognose op t=0 (N=37 tot N=100).[2]

Tabel 1 Aantal patiënten met de ziekte van Pompe datalglucosidase alfa gebruikt op basis van de database van het Erasmus MC

Item	**2009**
Totale ziekte van Pompe populatie in NL	113*
Aantal patiënten onder behandeling	**92**
totale aantal kinderen	17
totale aantal volwassenen	75
Aantal kinderen met de klassieke, infantiele vorm van de ziekte	9
Aantal patiënten (kinderen + volwassenen) met de niet-klassieke vorm van de ziekte	83

* Dit aantal is een schatting op basis van aantallen in 2006 (N=107) en 2010 (N=115)

Dosering en duur van het gebruik
Alglucosidase alfa dient intraveneus te worden toegediend in een dosis van 20 mg/kg per 2 weken.[1] Dit zijn jaarlijks 26 infusies per patiënt. In 2009 bedroeg het gemiddelde lichaamsgewicht voor een volwassen patiënt 77,2 kg. Bij een dosering van 20 mg per kg resulteert dat in een dosering van (77,2*20 mg = 1544 mg, 1544 mg/50 mg = 31) **31 flacons van 50 mg per toediening per volwassene**. Jaarlijks is het gebruik 26 x zo hoog = 806 flacons per patiënt. Kinderen hadden in 2009 een gemiddeld gewicht van 33,3 kg. Bij een dosering van 20 mg per kg resulteert dat in een dosering van (33,3*20 mg = 666 mg, 666 mg/50 mg = 14) **14 flacons van 50 mg per toediening per kind**. Jaarlijks is het gebruik 26 x zo hoog = 364 flacons per patiënt. Daarnaast kregen 7 van de 9 kinderen met de klassieke vorm van de ziekte een hogere dosering, nl. 40 mg/kg/week. Dit brengt het aantal flacons per toediening op (33,3*40 mg = 1332 mg, 1332 mg/50 mg = 27) **27 flacons per toediening per kind met hoge dosering**. Jaarlijks is het gebruik bij deze klassieke patiënten 52x zo hoog = 1404 flacons per patiënt. De behandelduur is levenslang.

2.3 Kosten
De gemiddelde A.I.P. van alglucosidase infusiepoeder flacon van 50 mg bedroeg in 2009 € 556,50. De gemiddelde geneesmiddelkosten per infusie worden geschat, gebaseerd op de dosering en het gemiddelde lichaamsgewicht in 2009 (tabel 2).

Tabel 2 Schatting geneesmiddelkosten alglucosidase alfa per patiënt in 2009

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per alglucosidase flacon in 2009	€ 556,50		Z-Index[12]
Aantal mg alglucosidase per flacon	50,00	mg	Z-Index[12]
Gemiddeld gewicht volwassene (kg)	77,2	kg	Uitkomstenonderzoek[11]
Gemiddelde dosering	20,0	mg/kg/2wk	Uitkomstenonderzoek[11]
Gemiddelde geneesmiddelkosten per infusie voor volwassen patiënten	**€ 17,185**		31 flacons*€ 556,50
Gemiddeld gewicht kind (kg)	33,3	kg	Uitkomstenonderzoek[11]
Gemiddelde lage dosering	20,0	mg/kg/2wk	Uitkomstenonderzoek[11]
Gemiddelde hoge dosering	40,0	mg/kg/wk	Uitkomstenonderzoek
Gemiddelde geneesmiddelkosten per infusie voor kind met normale dosering	**€ 7,413**		14 flacons*€ 556,50
Gemiddelde geneesmiddelkosten per infusie voor kind met hoge dosering	**€ 14,825**		27 flacons*€ 556,50
Aantal infusies per patiënt per jaar: volwassenen en kinderen met de geregistreerde dosering	26		SPC alglucosidase [10]
kinderen met de hoge dosering	52		uitkomstenonderzoek
Kosten per patiënt per jaar: volwassen patiënt	€ 446.803		75/(92-9) = 90,4%
kind met de geregistreerde dosering	€ 192.727		(17-9)/(92-9)= 9,6% en 1/9 = 11,1%
kind met de hoge dosering	€ 770.908		8/9 = 88,9%
Gemiddelde kosten per patiënt met de klassieke vorm per jaar	**€ 706.666**		(0,111*€202.566) + (0,889*€781.326)
Gemiddelde kosten per patiënt met de niet-klassieke vorm per jaar	**€ 422.314**		(0.904*€446.803) + (0.096*€202.566)

3. Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag kan worden berekend op basis van twee benaderingswijzen:

1. als resultante van de gebruikte hoeveelheden maal de kosten per mg.
2. als resultante van het aantal patiënten vermenigvuldigd met de gemiddelde kosten per jaar

ad 1. In 2009 zijn 2238 infusen toegediend bij alle patiënten tezamen. Het totale verbruik in mg voor alle infusen voor alle patiënten was 3.165.382 mg. De kosten exclusief BTW waren €33 miljoen en incl. BTW **€35,2 miljoen**. Dit is in lijn met het bedrag dat is gedeclareerd bij de NZa in 2009 (€35,6 miljoen). In 2010 bedroeg dit bedrag echter al €44.3 miljoen.

ad 2. Op basis van de patiëntenaantallen met de klassieke en niet-klassieke vorm van de ziekte en de kosten per patiënt wordt het feitelijk kostenbeslag geraamd op €6,4 miljoen (9*€706.666) bij de klassieke vorm van de ziekte en €35 miljoen (83 *€422.314) bij de niet-klassieke vorm van de ziekte. De jaarlijkse kosten van de

behandeling van patiënten met deze 2 vormen van de ziekte tezamen komen uit op **€41 miljoen.** De tweede benaderingswijze komt hoger uit dan de feitelijke kosten van ad 1. De aanvrager geeft aan dat veel patiënten een aantal keer een infuus hebben gemist, mede doordat er een tekort was op de wereldmarkt. Verder is een aantal patiënten niet het hele jaar behandeld. Als hier wel rekening mee wordt gehouden, zullen de totale kosten voor 2009 lager uitvallen.

Gezien de bovenstaande benaderingswijzen is het aannemelijk dat de totale kosten van alglucosidase alfa voor de behandeling van de ziekte van Pompe rond de **€35 tot €45 miljoen** per jaar liggen. Het beslag voor de klassieke vorm bedraagt iets minder dan 6,4 miljoen en de niet klassieke vorm rond de 35 miljoen Euro. Het kostenbeslag voldoet aan het kostencriterium van €0,6 miljoen per jaar per centrum.

4. Referenties

1. SmPC Myozyme
2. Farmacotherapeutisch rapport alglucosidase-alfa (Myozyme®) bij de indicatie de ziekte van Pompe. 2007. (T=0 beoordeling)
3. Aussems MG, Verbiest J, Hermans MP et al. Frequency of glycogen storae disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet 1999; 7:713-6.
4. Uitkomstenonderzoek Myozyme op T=4.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Dure geneesmiddelen'

Rapport uitkomstenonderzoek alglucosidase alfa (Myozyme®) ziekte van Pompe

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een rapport uitkomstenonderzoek vastgesteld voor de herbeoordeling van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor continuering op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie ziekte van Pompe enerzijds de doeltreffende toepassing van alglucosidase alfa te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Doeltreffende toepassing:

Vraagstelling	In hoeverre wordt alglucosidase alfa in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met de ziekte van Pompe doeltreffend gebruikt?
Patiëntenpopulatie	Patiënten met de klassieke, infantiele vorm en kinderen en volwassenen met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe alglucosidase alfa kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie.
Vergelijkende behandeling	In het uitkomstenonderzoek wordt de behandeling met alglucosidase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg die niet-behandelde patiënten kregen.
Studie- opzet	Het uitkomstenonderzoek is een nationaal prospectief observationele open-label studie met historische controle uitgevoerd op het Erasmus MC. Verder wordt gebruik gemaakt van data uit de 'International Pompe Association' (IPA) survey.
Resultaten	Bij de klassieke patiënten was de meest voorgeschreven dosering 40 mg per kg per week. Verder was overleving sterk verlengd, maar blijft het merendeel van de klassieke patiënten afhankelijk van rolstoel en van (invasieve) beademing. Door de jonge leeftijd was kwaliteit van leven bij deze populatie niet meetbaar. Bij de niet-klassieke patiënten is het verloop van de ziekte veel langzamer. In het uitkomstenonderzoek werd een geringe effectiviteit gevonden van de alglucosidase alfa behandeling (2 wekelijks 20 mg per kg) op spierkracht en longfunctie. Mogelijk leidt dit tot een stabilisatie van het ziektebeeld. Verder zijn er aanwijzingen dat alglucosidase alfa een gering effect heeft op overleving. Er is geen effect van de behandeling op de kwaliteit van leven aangetoond.

Kosteneffectiviteitsanalyse

Vraagstelling	Wat is de kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa in de Nederlandse praktijk bij klassieke en niet-klassieke patiënten met de ziekte van Pompe?
Vergelijkende behandeling	In de kosteneffectiviteitanalyse wordt alglucosidase alfa behandeling vergeleken met best ondersteunende zorg.
Effectiviteit	Voor effectiviteit worden in het model de volgende uitkomstmaten meegenomen: kwaliteit van leven en overleving. De utiliteiten zijn voor de klassieke patiënten geëxtrapoleerd uit resultaten bij de niet-klassieke patiënten. Bij de niet-klassieke patiënten zijn de utiliteiten op de lange termijn benaderd m.b.v. klinische data uit het uitkomstenonderzoek. Bij klassieke patiënten is de overleving uit een gepubliceerde studie gebruikt. Bij de niet-klassieke patiënten is bij de onbehandelde patiënten de overleving gebaseerd op mortaliteitsrisico's die zijn afgeleidt uit de IPA database.
Kosten	Kosten zijn gebaseerd op literatuur en uitkomstenonderzoek.
Tijdshorizon	De aanvrager gebruikt een tijdshorizon van 15 jaar. In gevoeligheidsanalyses wordt de tijdshorizon gevarieerd van 5 en 30 jaar voor de klassieke patiënten en 5 en 40 jaar voor de niet-klassieke patiënten.
Model	De modelstructuur van de aanvrager is een microsimulatie model waarbij de resultaten van "random effect regression analyses" worden gebruikt. Verder wordt gebruik gemaakt van het Wilson-Cleary model. De effect parameters waren kwaliteit van leven en overleving. De cyclusduur is 0,5 jaar voor

patiënten met de klassieke vorm en 1 jaar voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte.

Resultaten KEA Bij de klassieke patiënten is de kosteneffectiviteitratio van alglucosidase alfa versus standaardbehandeling in de base- case analyse € 3 ton per QALY bij een dosering van 20 mg/kg per 2 weken en € 7 ton per QALY bij een dosering van 40 mg/kg per week. Bij de niet-klassieke volwassen patiënten is de kosteneffectiviteitratio van alglucosidase alfa versus standaard-behandeling in de base-case analyse, best-case analyse en worst-case analyse resp. €15 mln. per QALY, €2,6 mln. per QALY en €33 mln. per QALY.

Eindconclusie Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager vindt de CFH de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van toediening van 20 mg alglucosidase alfa per kg per 2 weken bij patiënten met de ziekte van Pompe in de Nederlandse klinische praktijk als voldoende onderbouwd. De doeltreffendheid van de hogere dosering van alglucosidase alfa is vooralsnog onvoldoende onderbouwd. Belangrijkste punten van aandacht zijn:

- Kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe dienen in de berekeningen voor de ICER van de niet-klassieke vorm te worden meegenomen.
- Het klinisch bewijs voor het gebruik van de hogere dosering is nog onvoldoende vanwege de zeer kleine steekproef en gebrek aan inzage in de waarden waarop besloten wordt om tot de hogere dosering over te gaan.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over continuering van opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de behandeling van de ziekte van Pompe. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor alglucosidase alfa is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op t=0.[1] Daarnaast wordt gekeken naar patiënten met de ziekte van Pompe waarvoor op t=0 onvoldoende data beschikbaar waren om een therapeutische meerwaarde vast te stellen. Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt, is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de CFH vastgesteld op t=0.[2] Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa voor de behandeling van de ziekte van Pompe in de dagelijkse praktijk. Naast de methoden van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitanalyse worden ook de resultaten beschreven.
De CFH heeft <u>het uitkomstenonderzoek</u> beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoeksopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- Resultaten: representativiteit geïncludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De CFH heeft <u>het onderzoek naar de kosteneffectiviteit</u> beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio 's, gevoeligheidsanalyses

Deze beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit is samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van alglucosidase alfa op de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van alglucosidase alfa in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in alglucosidase alfa in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

1) Hoe en bij wie wordt alglucosidase alfa in de klinische praktijk toegepast?
2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco-economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek.

2.b. Geregistreerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor alglucosidase alfa. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "Alglucosidase alfa is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangingstherapie (ERT=Enzyme Replacement Therapy) bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe (zure α-glucosidase-deficiëntie). Voor de werkzaamheid van Myozyme® bij patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe is het bewijs beperkt."[4]

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de alglucosidase alfa indicatie die gebruikt is in het uitkomstenonderzoek.

2.c. Studiepopulatie

Om inzicht te krijgen in effectiviteit en veiligheid van alglucosidase alfa gebruik bij patiënten met de ziekte van Pompe in de klinische praktijk heeft het Erasmus MC in samenwerking met het iMTA een prospectief, open-label uitkomstenonderzoek opgezet, dat werd bekostigd door ZonMw. In het Erasmus MC werden 139 geïncludeerde patiënten welke een bevestigde ziekte van Pompe hadden (middels een enzym assay in leukocyten of fibroblasten en/of mutatie analyse).

Daarnaast worden de resultaten beschreven van 271 patiënten uit de IPA survey, hierin waren 99 Nederlandse patiënten opgenomen (37%).

De patiënten zijn ingedeeld in 3 groepen, nl. patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe, kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe, en volwassenen met de niet-klassieke vorm van Pompe.

Omdat men d.m.v. het uitkomstenonderzoek het gebruik van alglucosidase alfa in de klinische praktijk zo nauwkeurig mogelijk in kaart wilde brengen, zijn alle bij het Erasmus MC bekende patiënten met de ziekte van Pompe geïncludeerd.

Definitie van de in dit rapport gebruikte indeling:

klassiek = een benaming voor de infantiele groep patiënten, deze patiënten hebben van zichzelf vrijwel geen restactiviteit van het enzym α-glucosidase. De eerste symptomen, algehele spierzwakte en een vergroot hart, zijn vaak al vlak na de geboorte zichtbaar. Deze kinderen worden meestal niet ouder dan 1 jaar.

niet-klassiek = de benaming voor de 'late-onset' vorm, een langzaam voortschrijdende spierziekte, waarbij voornamelijk de skeletspieren zijn betrokken en niet het hart. De spieren die het dichtst bij de romp liggen zijn het meest aangedaan. Deze patiënten hebben wel een bepaalde hoeveelheid restactiviteit, wat leidt tot het langzamere beloop. Er zijn grote verschillen tussen patiënten onderling. De eerste symptomen treden bij sommigen al als kind op, terwijl er ook patiënten zijn die pas rond het zestigste levensjaar klachten krijgen. Uiteindelijk zijn vaak een rolstoel en (nachtelijke) beademing nodig."

juveniel = kinderen waarbij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe al optreedt voor het 18e jaar. Een subgroep van deze juveniele patiënten (25% van de kinderen onder 15) heeft een ernstigere vorm van de ziekte die meer overeenkomst met de klassieke vorm (o.a. vergrote harten, problemen met voeding en vergroting van lever en milt).Het natuurlijke beloop van deze

patiënten is veel sneller. Zij hebben beademing nodig, sonde voeding en zijn volledig rolstoel-afhankelijk.

adult = volwassenen, waarbij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe nà het 18e levensjaar is opgetreden.

Discussie: Alle Nederlandse patiënten met de ziekte van Pompe in het Erasmus MC werden behandeld, zijn ingesloten in het uitkomstenonderzoek. Daarom zijn de resultaten representatief voor de gehele populatie patiënten.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de studiepopulatie.

2.d. Keuze vergelijkende behandeling

De aanvrager vergelijkt in de farmaco- economische analyse alglucosidase alfa met de standaardbehandeling voor patiënten met de ziekte van Pompe. Dit omvat bijvoorbeeld nachtelijke beademing, gebruik van een rolstoel, chirurgische correctie voor scoliosis, of nutritionele ondersteuning (m.b.v. voedingssonde).

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

2.e. Uitkomstmaten

In het uitkomstenonderzoek wordt gekeken naar de volgende uitkomstmaten:

- Overleving
- Cardiale hypertrofie en functie
- Spierkracht en functie
- Mate van handicap
- Longfunctie en beademingsbehoefte
- Kwaliteit van leven

Tevens wordt er gepoogd een uitspraak te doen over:

- Veiligheid van enzymtherapie bij langdurig gebruik
- Therapeutische waarde en doelmatigheid van enzymtherapie
- Indicatiestelling enzymtherapie, stop en start criteria
- Kosten van het medicijn, aanvullende kosten enzymtherapie, ondersteunende behandeling, en andere kosten
- Effect van ziekte en behandeling op productiviteit en werk, gebruik mantelzorg, medische ingrepen, geïnstitutionaliseerde zorg, ziekenhuisbezoek en vervoer.

Discussie: Het merendeel van de hiergenoemde uitkomstmaten zijn in overeenstemming met wat op t=0 door CFH in de vraagstelling doelmatigheidstoets is goedgekeurd. Op t=0 werd echter ook belang gehecht aan de volgende punten[2]:

- Karakterisering van alle Nederlandse patiënten met de ziekte van Pompe.
- Doseringen en dosisaanpassingen, omdat deze een groot effect kunnen hebben op de uiteindelijke kostenbepalingen en dus ook op de incrementele kostenutiliteitsratio.

Deze punten zijn niet specifiek genoemd, maar deze zijn wel verwerkt in de aanvraag.

Conclusie: De CFH gaat akkoord met de hier beschreven uitkomstmaten.

2.f. Gegevensverzameling

In het uitkomstenonderzoek zijn de gegevens van alglucosidase alfa als aanvulling op de standaardbehandeling in een onderzoek verzameld. De gegevens over de standaardbehandeling zijn bepaald door patiënten te volgen die (nog) geen alglucosidase alfa therapie kregen. Naast het door ZonMw gefinancierde uitkomstenonderzoek, is gebruik gemaakt van data uit de IPA/Erasmus MC Pompe survey.

Discussie: Wat betreft therapeutische effectiviteit ontbreken specifieke waarden voor ernstig gehandicapte patiënten.

Conclusie: De CFH beschouwt de gegevensverzameling als voldoende.

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

klassieke patiënten

Sinds 1999 zijn data verzameld voor 16 patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe. De volgende 4 patiënten zijn niet meegenomen in de analyse:
- Twee patiënten begonnen niet met behandeling wegens te ernstige aandoeningen.
- Eén ernstig aangedane patiënt is binnen de eerste week van de behandeling overleden.
- Eén patiënt wordt momenteel in Essen, Duitsland behandeld.

***Tabel 1a** Kenmerken voor patiënten met de klassieke vorm die alglucosidase behandeling kregen.*

Patiënt kenmerken	klassiek, infantiel (n=12)
% vrouw (n)	58% (7)
Huidige mediane leeftijd, in jaren (bereik)	6,3 (0,3-12,6)
Mediane leeftijd bij diagnose, (bereik)	0,7 (0,1-6,2) in maanden
Mediane leeftijd bij start alglucosidase alfa behandeling, (bereik)	2,3 (0,1-8,3) in maanden
Mobiliteit op baseline	
- Axiale hypotonie, "headlag", actieve beweging met armen en benen n (%)	7 (58%)
- Axiale hypotonie, "headlag", slechte beweging met armen en benen n (%)	3 (25%)
- Verlamming benen, paresis armen n (%)	2 (17%)
extra zuurstof toediening	4 (33%)
LVMI > +2 standaard deviaties n (%)	12 (100%)
Nasogastrische sondevoeding bij diagnose	7 (58%)
mediane behandelduur in jaren (bereik)	6,2 (0,3-12) [n=9]

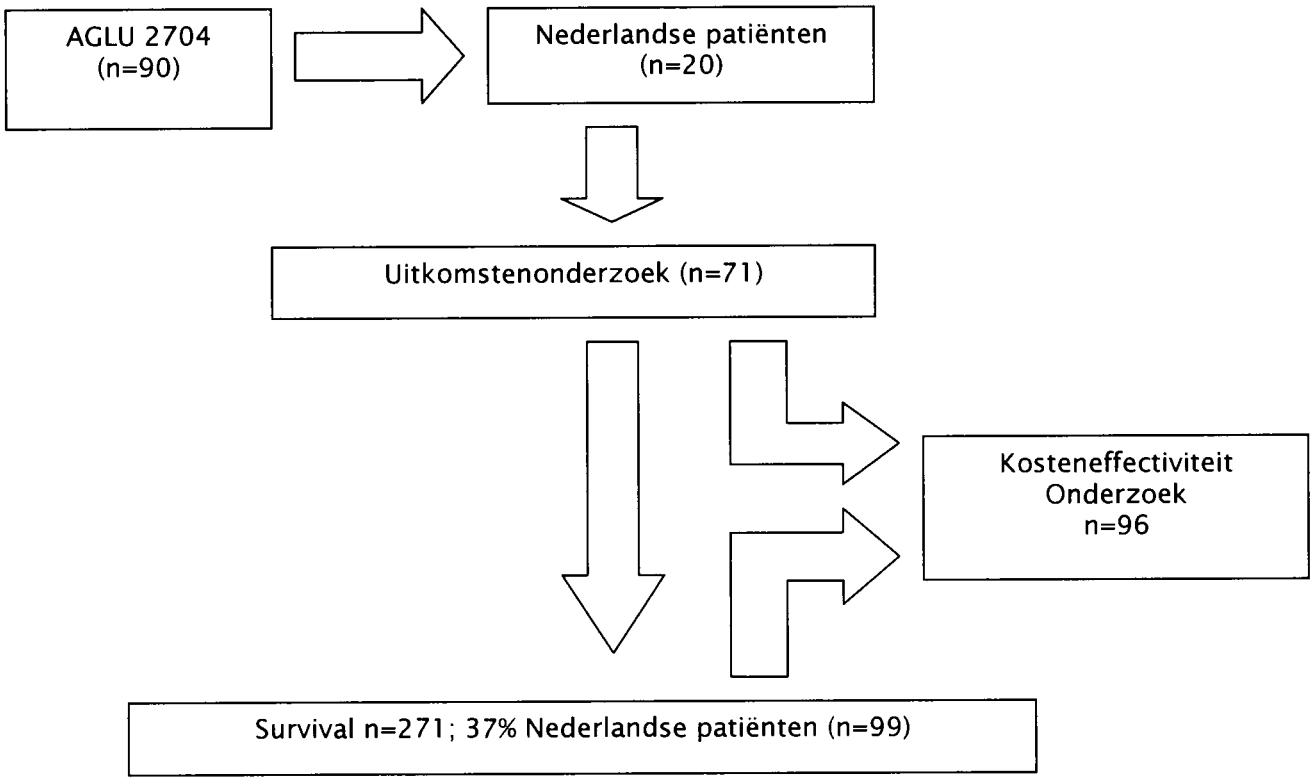
niet-klassieke patiënten

Kinderen: In Nederland is de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe bij 18 patiënten gediagnosticeerd in de kindertijd. Hiervan worden er 11 behandeld met alglucosidase alfa. De 7 niet-behandelde patiënten zijn niet opgenomen in tabel 1b. Drie van deze patiënten kwamen niet voor therapie in aanmerking, omdat de symptomen te licht waren. Twee patiënten waren overleden voordat therapie beschikbaar kwam en 2 andere patiënten zijn ernstig aangedaan maar krijgen wel enzymtherapie. In tabel 1b zij de kenmerken gegeven van de 11 Nederlandse en 5 buitenlandse patiënten die de therapie in Nederland krijgen. Verder wordt naar de studie van Van Capelle verwezen. Hieraan namen in totaal 5 kinderen deel, allen behandeld in het Erasmus.[7]
Volwassenen: In Nederland zijn 100 volwassen patiënten met de ziekte van Pompe. Hiervan werden of worden 85 patiënten behandeld met enzymtherapie. Overige patiënten gaan of binnenkort beginnen met enzymbehandeling (n=6), of ze hebben dusdanig milde aandoeningen dat therapie nog niet nodig is (n=4) of er zijn andere redenen waarom zij niet met therapie beginnen (n=5). In tabel 1b zijn voor 71 patiënten, die geanalyseerd zijn de patiëntenkenmerken gegeven. Van de 85 patiënten hebben er 20 meegedaan aan de RCT (13 in de behandelarm en 7 in de placebo-arm). De kenmerken van deze patiënten in deze RCT kwamen grotendeels overeen met het uitkomstenonderzoek, maar de RCT bevatte geen patiënten die afhankelijk waren van een rolstoel of invasieve beademing. De patiënten die hebben deelgenomen in de RCT zijn ook meegenomen in het uitkomstenonderzoek.

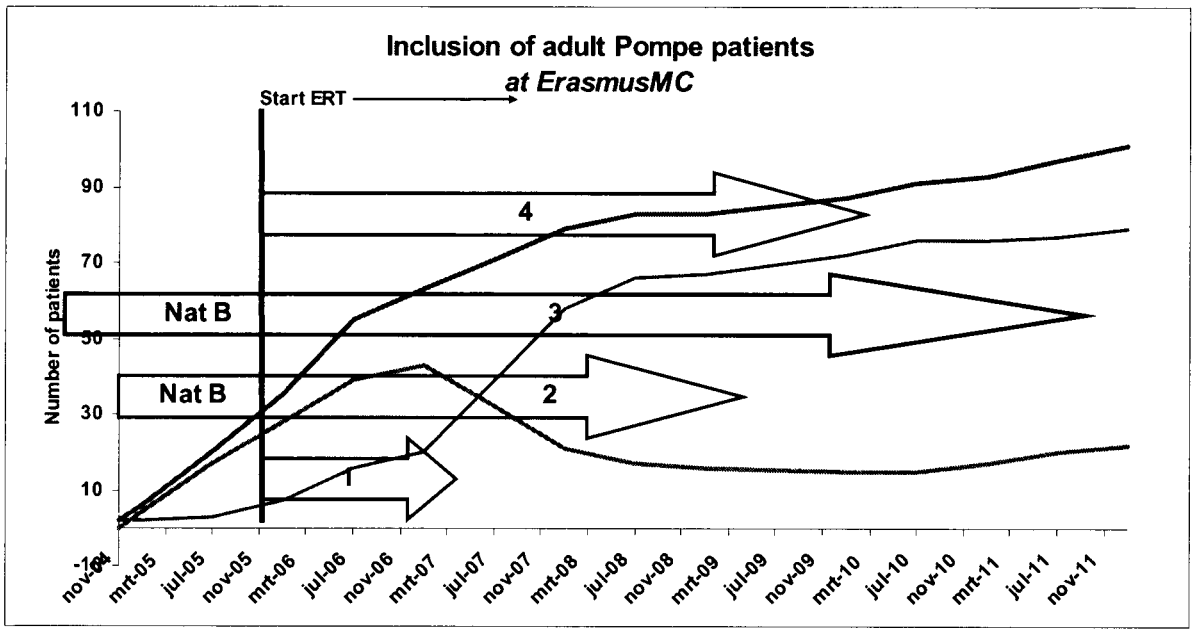
***Tabel 1b** Patiëntkenmerken uitkomstenonderzoek bij niet-klassieke patiënten met alglucosidase alfa behandeling.*

Patiënt kenmerken	niet-klassieke kinderen (n=16)	niet-klassieke volwassenen (n=71)
% vrouw	37,5	47,9
Huidige mediane leeftijd, in jaren (bereik)	17,9 (3,1-28,1)	52,6 (26,2-76,3)
Mediane leeftijd bij diagnose, (bereik)	2,5 (0 -14)	40,8 (1,4-63,8)
Mediane leeftijd bij start enzymbehandeling, (bereik)	11,5 (1 -16)	n.a.
Mediane duur van de behandeling, in jaren, (bereik)	5,9 (0,1-11,7)	1,8 (0,2-3,9)
Mobiliteit op baseline		
- gebruik van ondersteuning bij wandelen n (%)		12 (16,9)
- gedeeltelijk gebruik van rolstoel n (%)	1 (6,3)	9 (12,7)
- permanent gebruik van rolstoel n(%)	2 (12,5)	20 (28,2)
Medical Research Council (MRC) score in %, mediaan (bereik)	87 (10-98)	77,7 (48,3-92,3)
gebruik van mechanische ventilatie n (%)		
- niet-invasief	3 (18,8)	19 (26,8)
- invasief	2 (12,5)	7 (9,9)
normale FVC bij aanvang van de enzymbehandeling n(%)	7 (58,3)	21 (29,6)
n.a.= niet aanwezig		

***Figuur 1.** Volwassen Pompe patiënten in het Erasmus MC*



***Figuur 2** Aantal volwassen patiënten met de ziekte van Pompe die gevolgd wordt in het Erasmus MC en time frame van de 4 studies.*



In figuur 2 weerspiegelt de bovenste rode lijn de totale groep volwassen Pompe patiënten, de blauwe lijn laat de volwassen patiënten zien, die behandeld worden met Alglucosidase alfa (ERT) en de grijze lijn toont de patiënten die onbehandeld zijn. De pijlen met de cijfers geven de 4 studies aan en tijdspanne waarbinnen deze werden uitgevoerd. Studie 1 = AGLU 2704 (AGLU 2704), 2=uitkomstenonderzoek, 3=survival onderzoek, 4=kosteneffectiviteit onderzoek.

***Tabel 2** Baseline karakteristieken bij start van Alglucosidase alfa behandeling (ERT) uitkomstenonderzoek*

	Totale studie populatie N=69	Patiënten met natuurlijk beloop en ERT follow-up N=51	Alleen ERT follow-up N=18
Kenmerk			
Leeftijd eerste infusie (jr.)	52.1 (26.2-76.3)	50.6 (26.2-74.0)	52.6 (30.3-76.3)
Geslacht			
Man	36 (52)	22 (43)	14 (78)
Vrouw	33 (48)	29 (57)	4 (22)
Leeftijd ontstaan symptomen (jr.)	30.8 (1.4-62.0)	31.6 (1.4-62.0)	28.2 (10.1-55.0)
Duur van de ziekte (jr.)	9.3 (0.2-31.2)	8.3 (0.5-31.2)	13.6 (0.2-28.0)
Hulpmiddelen bij lopen (%)	38 (55)	26 (50)	12 (67)
Rolstoelgebruik (%)	27 (39)	18 (36)	9 (50)
Partieel	8 (12)	8 (16)	
Permanent	19 (28)	10 (20)	9 (50)
Beademing (%)	25 (37)	15 (30)	10 (55)
Non invasief	19 (28	11 (22)	8 (44)
Invasief	6 (9)	4 (8)	2 (11)
Duur behandeling (jr)	1.9 (0.4-3.9)	1.8 (0.5 - 3.9)	2.3 (0.4 - 3.5)

Discussie:
De CFH is van oordeel dat de behandelde maar overleden patiënt met de klassieke vorm dient te worden meegenomen in het uitkomstenonderzoek. Daarnaast kan worden opgemerkt dat de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe zowel in de kinderjaren als op volwassen leeftijd kan starten. Om de ICERs inzichtelijk te maken, dienen de alle kinderen daarom meegenomen te worden in de populatie patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. De

aanvrager geeft aan dat de 71 patiënten geïncludeerd waren tussen 2004-2009. De overige 14 van de 85 patiënten van het uitkomsten onderzoek waren na 2009 geïncludeerd. Tot slot dienen wat betreft de leeftijd en de duur van de behandeling, de gemiddelde i.p.v. de mediane waarden te worden vermeld.

Conclusie: De CFH maakt de volgende kanttekening bij de patiëntkenmerken.

- De kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe dienen bij de volwassenen te worden meegenomen i.p.v. apart behandeld.

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

De geregistreerde effectieve dosering van alglucosidase alfa is vastgesteld op 20 mg per kg lichaamsgewicht per 2 weken.[4] Voor beide vormen zijn startcriteria gehanteerd:
- *klassieke vorm.* Momenteel worden 8 van de 9 kinderen behandeld met 40 mg/kg/week en 1 kind met 20 mg/kg/2 weken.[*] Er wordt afgezien van behandeling bij patiënten met zeer ernstige spierzwakte en bedreigde respiratoire conditie.[*,5] De indicatie commissie van het Erasmus heeft besloten de inclusie criteria aan te scherpen. Indien gestart wordt met de behandeling wordt met de ouders vooraf besloten dat kinderen niet beademd zullen worden mocht dit tijdens behandeling nodig zijn. Kinderen zullen dan dus overlijden.
- *niet-klassieke vorm.* Deze patiënten zijn allen met de geregistreerde dosering behandeld.[†] Patiënten dienen een longfunctie van <80% en/of verminderde spierkracht hebben voordat ze in aanmerking komen voor behandeling.[†]

Voor de patiënten met de klassieke vorm geeft de aanvrager aanvullende informatie, die suggereert dat vroeg gestart moet worden met de hogere dosering van 40 mg/kg/week. Dit leidt uit ervaring van de aanvrager tot betere pulmonale functie (minder luchtweginfecties en staking van zuurstofsuppletie). Plasma concentratie van alglucosidase alfa, intracellulaire enzymconcentratie en halfwaarde tijd spelen alle een rol bij de beslissing tot dosisverhoging. Deze waarden zijn echter niet gegeven.
Discussie: Uit onderzoeken is niet naar voren gekomen dat een verhoging van de dosering tot verhoging van klinische effectiviteit leidt maar wel leidt een verhoging van bijwerkingen.[4,5‡] De aanvrager heeft gereageerd dat tegenwoordig middels langzamere toediening de infusiegerelateerde bijwerkingen beheerst worden. Het bewijs voor deze hogere dosering ontbreekt, en wordt enkel onderbouwd door expert opinie. Wel bericht de EPAR dat de iets lagere dosering (40 mg/kg/2 weken) vaker wordt gegeven aan patiënten met een CRIM negatieve status (patiënten zonder resterende GAA activiteit) en dat deze patiënten een grotere kans hadden op inhiberende antilichamen. Wat de startcriteria betreft krijgen zeer ernstig aangedane patiënten met de klassieke vorm geen behandeling. Uitkomsten kunnen daardoor beter zijn dan die van sommige klinische studies.
Stopcriteria voor de klassieke patiënten behandeld met 40 mg/kg/week: besloten is geen beademing wordt gegeven mochten patiënten deze nodig hebben. Deze patiënten gaan dan dood.
Stopcriteria voor de niet-klassieke patiënten zijn:

1. een evidente klinische achteruitgang
2. het optreden van oncontroleerbare bijwerkingen
3. blijk van onvoldoende motivatie bij de patiënt

Conclusie: Hoewel de aanvrager met enige additionele gegevens komt met betrekking tot de meerwaarde van de hogere dosering, is de CFH is van oordeel dat het gebruik van een hogere dosering van alglucosidase alfa bij klassieke patiënten in de klinische praktijk op dit moment nog onvoldoende wordt ondersteund door onderzoeksgegevens. Voor de niet-klassieke vorm van de ziekte is wel de geregistreerde dosering gehanteerd.

---

[*] Indicatiestelling behandeling met Myozyme. Patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe. Bijlage 5 van de aanvraag.
[‡] Indicatiestelling behandeling met Myozyme. Patiënten met de 'late-onset' ziekte (klassieke vorm) van Pompe. Bijlage 6 van de aanvraag.
[†] In de EPAR staat letterlijk: "In study AGLU01602/AGLU02403, no differences between the 20mg/kg and 40 mg/kg dosing groups were observed on survival, invasive ventilator free survival, or any ventilator-free survival, nor were there any clear differences between the 2 dose groups on any of the other main clinical efficacy parameters." Dit betreft 20 mg/kg en 40 mg/kg per 2 weken.

3.c. Klinische effectiviteit

klassieke vorm

Achtergrond bij klassieke vorm

Deze patiënten hebben een combinatie van twee ernstige mutaties in het GAA gen en hebben haast geen restactiviteit van het α-glucosidase enzym. Symptomen doen zich voor in de eerste levensmaanden en omvatten adem- en voedingsproblemen, luchtweg infecties, en algehele spierzwakte. Over het algemeen bereiken onbehandelde patiënten de ontwikkelingsmijlpalen niet, zoals omrollen, zitten of staan. Verder treedt een graduele verdikking van het hart (hypertrofische cardiomyopathie) op, wat uiteindelijk leidt tot hartfalen nog voor de patiënten 1 jaar zijn. Uit historische studieresultaten bij 20 Nederlandse patiënten blijkt dat de gemiddelde leeftijd van overlijden 7,7 maanden is (n=20).[6]

Uitkomstenonderzoek bij klassieke vorm

Van de 12 geïncludeerde patiënten zijn 9 patiënten nog in leven (met leeftijden van 3 maanden tot 12,6 jaar)[5] en zijn 3 patiënten overleden door ademhalingsinsufficiëntie (op leeftijden van 8 maanden tot 4,3 jaar). Verder zijn 6 patiënten afhankelijk geworden van beademing en zijn 3 van deze 6 patiënten uiteindelijk overleden. Wat motorische ontwikkeling betreft, zijn 4 van de 12 patiënten blijvend in staat te lopen. De cardiale hypertrofie die bij allen aanwezig was, is over het algemeen verbeterd.

Discussie bij klassieke vorm: Behandeling met alglucosidase alfa heeft bij het merendeel van de patiënten een sterk, positief effect door vermindering van de hartvergroting. Dit gaat gepaard met een langere (ventilator-vrije) overlevingsduur. De helft van de patiënten bleef vrij van invasieve beademing en één derde van de patiënten is blijvend in staat te lopen. Dus de studieresultaten tonen dat dankzij alglucosidase alfa behandeling een beperkte subgroep een "normaal leven" kan leiden. Echter, de overige patiënten blijven of in leven met zware handicaps of zij sterven vroegtijdig.

niet-klassieke vorm

Kinderen met de niet-klassieke vorm Data voor 16 kinderen werd geanalyseerd. Als historische controle werden gegevens gebruikt van kinderen behandeld in het Erasmus MC.[7]

LONGFUNCTIE: De Forced vital capacity (FVC) kon bij 12 van de 16 patiënten bepaald worden in liggende en zittende posities. De FVC voor de zittende positie bleef stabiel (richtingscoëfficiënt 0,09 percentage punten (pp) per jaar, p = 0,91).

SPIERKRACHT: De spierkracht nam toe in alle patiënten op 1 na. De jaarlijkse toename was 1,33 pp op de "manual muscle testing" (MMT) sumscore voor 13 van de 16 patiënten. Drie patiënten waren niet meegenomen, 2 omdat ze te jong waren en 1 omdat deze patiënt te kort werd behandeld.

OVERLEVING: Geen van de 16 kinderen met de ziekte van Pompe stierf gedurende de behandeling. Data over het natuurlijk verloop en de overleving van kinderen met de ziekte van Pompe zijn beperkt.

Discussie bij kinderen met de niet-klassieke vorm: De aanvrager bericht dat in de historische controle de pulmonale functie afnam met 5% per jaar.[7]

Echter, in het artikel Van Capelle staat dat de 5% afname per jaar een lichte overschatting is en dat in een ander cohort een afname van 1,6% was gevonden. Wat betreft spierkracht lijkt figuur 5 van het uitkomstenonderzoek een bewerking te zijn van een grafiek uit de Van Capelle publicatie.[7] Mogelijk zijn de gevonden toenames in spierkracht ook (gedeeltelijk) toe te wijzen aan de groei naar volwassenheid. De aanvrager geeft in reactie nog aan dat patiënten aantoonbare ziekteverschijnselen als spierzwakte spitsvoeten, scoliose en/of beperkte longfunctie/beademingsbehoefte waardoor dit niet geheel aan groei naar volwassenheid te wijten is. Echter, gezien de geringe ondersteuning die de kostengegevens voor onbehandelde kinderen met de niet-klassieke vorm van deze ziekte tonen, zijn ernstige invaliditeiten niet bij alle kinderen aan de orde.

volwassenen met de niet-klassieke vorm

Van de 71 patiënten namen 20 patiënten deel aan de RCT. Daarnaast namen 51 van de 71 patiënten deel aan een prospectieve studie over het natuurlijk ziektebeloop tot de start van de enzymtherapie. De effecten van de enzymtherapie werden voor deze patiënten vergeleken met het natuurlijk verloop vóór de start van de therapie (zie ook tabel 3).

---

[5] De leeftijden waren 3 maanden, 2,4 maanden, 3,4 maanden, 3,9 maanden, 6,3 maanden, 6,7 maanden, 12,3 jaar en twee keer 12,6 jaar.

LONGFUNCTIE: Pulmonair functioneren was afgenomen bij deze patiënten (n=66) t.o.v. normaalwaarden; in zittende houding was het pulmonair functioneren afgenomen bij 59% v.d. patiënten, en in liggende houding was het functioneren afgenomen bij 82% v.d. patiënten. De FVC in zittende houding nam 1% af per jaar, en in liggende houding 1,3%. Dit is in lijn met eerdere studies.
In het uitkomstenonderzoek is voor 62 patiënten gevonden dat de FVC 0,05 percentage punten toeneemt binnen 1 jaar onderzoek. De p waarde was niet significant (p=0,92).
In de RCT waren studieresultaten voor 20 van de 71 geïncludeerden afkomstig van patiënten, die in het Erasmus werden behandeld. Na 78 weken nam de longfunctie bij deze patiënten 3,4% toe (gemeten als FVC).[9]
SPIERKRACHT: Bij de onderzochte patiënten (n=51) nam spierkracht af met 1,2% per jaar (gemeten met de MRC sumscore). De Hand Held Dynamometry (HHD) sumscore nam 2,8% per jaar af.
In het uitkomstenonderzoek is de MRC sumscore bij 69 patiënten 1,43 percentage punten toegenomen en de HHD 4,04 percentage punten bij 64 patiënten. In vergelijking met het natuurlijke verloop is dit 3,33 percentage punten voor de MRC en 7,87 percentage punten voor de HDD. Beide waarden waren significant (p<0,001). Er waren subgroepanalyses gedaan naar patiënten met een langere ziekteduur en slechtere longfunctie t.o.v. kortere ziekteduur en normale longfunctie. Beide parameters versnelden de jaarlijkse afname in MRC sumscore, FVC, of HDD.
In de RCT was de geschatte gemiddelde verandering van uitgangswaarde **+25,13** meter op de 6MWT.

***Tabel 3** Belangrijkste uitkomsten van het uitkomstenonderzoek voor de belangrijkste eindpunten*

	Natuurlijk beloop gemiddelde pp/jr. (95% CI)	p-waarde n	Behandeling gemiddelde pp/jr .(95% CI)	Verandering Gemiddelde pp/jr. (95% CI)	p-value veran-dering
Eindpunt					
Spierkracht					
MRC sum score (manual muscle)					
Totale studie populatie			1.4 (0.8-2.1)*		
Patiënten met pre-ERT + ERT FU	-1.2 (2.1—0.4)*	0.006	2.1 (1.2-3.0)*	+3.3 (1.9-4.7)	<0.001
Hand held dynamometer					
Totale studie populatie			4.0 (2.5-5.6)*		
Patiënten met pre-ERT + ERT FU	-2.8 (-4.2—1.3)*	<0.001	5.1 (3.0-7.3)*	+7.9 (5.0-10.7)	<0.001
Longfunctie					
FVC in upright position					
Totale studie populatie			0.1 (-1.0-1.1)		
Patiënten met pre-ERT + ERT FU	-2.0 (-3.1—0.8)*	0.001	-0.2 (-1.6-1.2)	+1.8 (-0.2-3.7)	0.08

*Analyse van het effect van behandeling met Alglucosidase alfa (ERT) in de totale studiepopulatie van 69 patienten en het effect van ERT in verhouding tot het natuurlijk beloop bij de 51 patiënten waarvan follow-up (FU) data beschikbaar zijn van de periode voor (pre-ERT) en tijdens behandeling (ERT), *significante verandering, p<0.05, CI=Confidence interval; MRC sum score=Medical research council sum score;HHD sum score=hand-held dynamometry sum score;FVC=forced vital capacity. De getoonde data zijn gemiddelde veranderingen in percentage points per jaar (pp/jr) zoals berekend met een mixed model ANOVA.*

De aanvrager heeft een additionele analyse ingediend waarin de individuele respons van patiënten op de uitkomstmaten MRC en FVC werd ingedeeld in goed, matig en niet. Op de MRC sum score was 32% een goede responder, 31% een matige responder en reageerde 7% niet. Op de uitkomstmaat FVC in staande positie was 26% een goede responder, 27% een matige responder en 9% geen responder. De criteria om deze indeling te maken zijn niet gegeven. De aanvrager geeft verderop in de repliek aan dat alhoewel er patiënten zijn met een respons op een van de twee functies er ook sommige patiënten zijn die geen respons vertonen.

Respons op Alglucosidase alfa behandeling van individuele volwassen Pompe patiënten voor wat betreft MRC som score en FVC.

Discussie bij volwassenen met de niet-klassieke vorm

- In het uitkomstenonderzoek worden richtingscoëfficiënten ('slopes' oftewel percentage punten per jaar) gebruikt om effectiviteit van alglucosidase alfa te bepalen. Het is de vraag of dit een correcte manier is om de effectiviteit in beeld te brengen. De RCT toont namelijk dat eerst (tot week 26) een toenemend effect optreedt, maar dat dit effect vervolgens stabiliseert. Dus het eerste half jaar verbetert een uitkomst tot een zekere waarde, en die waarde blijft vervolgens

stabiel en daalt mogelijk zelfs (zie extensie van de RCT).[**12] Uit de data van de RCT blijkt dus dat enzymbehandeling een tijdelijke verbetering geeft, maar dat de stijgende lijn niet aanhoudt.
- De aanvrager heeft additionele overzichten gegeven over goede reageerders, matige reageerders en slechte reageerders. De criteria waarop de indeling gebaseerd is ontbreken. Het is niet duidelijk welke respons als "goed" bestempeld wordt.
- Mogelijk zijn meer harde uitkomsten nog niet mogelijk binnen deze tijdsperiode.

Conclusie: Bij de *klassieke* patiënten komt de effectiviteit van alglucosidase alfa tot uiting in de grote vermindering van hartgrootte en de verhoging in overleving t.o.v. onbehandelde patiënten. Bij de *niet-klassieke* patiënten leidt alglucosidase alfa behandeling bij niet-klassieke patiënten tot statistisch significante verbeteringen op spierkracht en longfunctie, maar of deze verbeteringen ook klinisch relevant zijn is niet uit het uitkomstenonderzoek op te maken. Gezien de resultaten uit de RCT is het onduidelijk of de stijgende lijn in de effectiviteit in de behandelde patiënten aanhoudt. Mogelijk treedt een stabilisatie van de ziekte op. Aanvullende analyses duiden op enig effect op overleving. De CFH acht dit uitkomstenonderzoek voldoende.

3.d. Kwaliteit van leven

Klassieke vorm

Voor patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe zijn geen gegevens over de kwaliteit van leven beschikbaar.

kinderen met de niet-klassieke vorm

De utiliteit wordt voor deze kinderen geschat op 0,71 met bereik 0,13-1,00.

volwassenen met de niet-klassieke vorm

Gevolgen voor de kwaliteit van leven na behandeling met alglucosidase alfa zijn met behulp van 2 verschillende patiënten vragenlijsten gemeten, namelijk de EQ-5D en de SF-36 vragenlijst. De kenmerken ziekteduur, studieduur, ondersteuning door beademing, en ondersteuning in mobiliteit zijn voor deze patiënten gegeven. Behandelde patiënten bleken een langere ziekteduur te hebben (13,6 jaar t.o.v. 9,3 jaar voor onbehandelde patiënten), maar de percentages beademing en ondersteuning van mobiliteit kwamen overeen met die van de onbehandelde patiënten (resp. rond de 32% voor mobiliteit en 52% voor beademing). Het effect van alglucosidase alfa op de kwaliteit van leven is voor de 72 onbehandelde patiënten gelijk aan die voor de 73 behandelde patiënten[††] (zie tabel 4). Daarnaast zijn subgroep analyses uitgevoerd (zie tabel 4). Patiënten met ondersteuning voor mobiliteit of beademing hadden lagere scores voor de kwaliteit van leven dan de gehele populatie met de niet-klassieke ziekte van Pompe.

Tabel 4 *Effect op de kwaliteit van leven door behandeling met alglucosidase alfa bij volwassen Nederlandse patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe vergeleken met onbehandelde patiënten*

Utiliteiten voor verschillende subgroepen met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe	*behandelde patiënten (n=73)*	*onbehandelde patiënten (n=72)*
algehele populatie	**0,72** (0,02-1,00)	**0,72** (0,17-1,00)
ondersteuning voor mobiliteit	**0,65**	**0,67**
beademing	**0,65**	**0,61**

Verder is in een internationale studie de kwaliteit van leven gemeten middels de SF-36 vragenlijst.[14] Ook hieruit kwam naar voren dat patiënten significant lagere kwaliteit van leven rapporteerden dan de algehele bevolking op de domeinen fysiek functioneren, functie-indicator fysiek, algemene gezondheid, vitaliteit, en sociale functionerings domeinen.

Discussie: Meer achtergrond over de EQ-5D metingen zijn te vinden in het manuscript van T. Kanters in de map referenties van het FT dossier.[15] Opvallend is dat enzymbehandeling geen invloed blijkt te hebben op de kwaliteit van leven. Wanneer ondersteuning voor mobiliteit of beademing nodig is, is de kwaliteit van leven lager dan bij patiënten die deze vormen van ondersteuning niet nodig hebben. De publicatie van T. Kanters geeft aan dat de onbehandelde patiënten uit de Nederlandse Pompe populatie kwamen en tussen 2005-2009 een vragenlijst

[**] Zo was de uitkomstmaat 6MWT in de alglucosidase-arm na 78 weken +25,1 en na 104 weken +21,3 meter t.o.v. de uitgangswaarde. Voor de uitkomstmaat FVC was deze in de alglucosidase-arm na 78 weken +1,3% en na 104 weken +0,8% meter t.o.v. de uitgangswaarde.

[††] Het is niet duidelijk of dit dezelfde patiënten zijn als in het uitkomstenonderzoek of dat deze patiënten uit Nederland komen.

beantwoordden. Ook de kenmerken van deze patiënten zijn gegeven. Het is niet duidelijk in hoeverre de behandelde patiënten deel uitmaakten van het uitkomstenonderzoek

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de kwaliteit van leven resultaten voor volwassen patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte op basis van het uitkomstenonderzoek en andere bronnen voldoende zijn beschreven.

3.e. *Kosten*
De aanvrager bepaalt de directe medische kosten, directe niet-medische kosten, en indirecte niet-medische kosten. Voor de directe medische kosten van de behandeling worden alleen de kosten van de medicatie meegenomen. Door gebrek aan data zijn infusiegerelateerde kosten niet meegenomen. De kosten zijn bepaald voor het jaar 2009. Het merendeel van de kosten zijn bepaald door een zelf-in te vullen vragenlijst betreffende "health economics".[11]
De bottom-up methode is gebruikt om de totale directe medische kosten te berekenen. Verder werden referentie eenheidsprijzen uit de Nederlandse handleiding voor kostenonderzoek gebruikt en gecorrigeerd voor inflatie. Informele zorg werd gewaardeerd op basis van de "shadow price" methode. Verlies aan productiviteit werd berekend volgens de frictiemethode.
klassieke patiënten
De totale behandelkosten met alglucosidase alfa zijn €452.604,00 per patiënt per jaar. Overige jaarlijkse kosten zijn bepaald op €53.202, vnl. veroorzaakt door thuiszorg (41%) en informele zorg (36%). De aanvrager merkt op dat productieverlies bij deze jonge patiënten geen rol speelt.
niet-klassieke patiënten
Totale kosten waren jaarlijks €22.475 voor onbehandelde patiënten en €20.732 (uitgezonderd de kosten voor enzymbehandeling) voor behandelde patiënten. Opgemerkt wordt dat patiënten met "ambulatory support" of beademing hogere kosten hebben. Niet-behandelde patiënten kosten jaarlijks resp. € 33.246 en € 41.485 terwijl behandelde patiënten € 28.595 en € 33.806 kosten (uitgezonderd de kosten voor enzymbehandeling).

Discussie:
De kostenhandleiding uit 2004 is gebruikt voor de kosten met een correctie voor het jaar waarin de studie startte welke was gebaseerd op de consumenten prijsindex van het CBS. Dit is acceptabel, omdat de nieuwe kostenhandleiding nog niet beschikbaar was ten tijde van het aanmaken van het dossier.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gebruik van de bottom-up methodologie en de frictiekostenmethode. De CFH is daarom van oordeel dat de kostenbepalingen voldoende onderbouwd zijn.

4. Methoden kosteneffectiviteitsonderzoek
De aanvrager heeft de op t=0 uitgevoerde literatuurstudie geactualiseerd op februari 2011. Hiervoor zijn de zoektermen "Pompe disease", "cost", "economic", "evaluation" gebruikt in de volgende databases: Pubmed, NHS Economic Evaluation Database, en Web of Science. De datum waarop dit is gedaan ontbreekt echter. Dit dient in het dossier verduidelijkt te worden. Er werden geen kosten-effectiviteitsstudies gevonden, maar wel appraisal besluiten door Schotland, Wales en Canada.

[11] Dit zijn ziekenhuisopnames, dagopnames in het ziekenhuis, opname op het "intensive care", opname in verzorgingstehuizen, bezoeken aan de huisarts, fysiotherapie, en paramedicus, gebruik van thuiszorg, testen en procedures, gebruik van beademing, gebruik van "medical devices", gebruik van "informal care" (m.b.v. vragenlijst mantelzorg), verlies aan productiviteit (m.b.v. SF-HLQ).

4.a. Analyse techniek
In de farmaco-economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse. Naast de kosten per QALY zijn ook de kosten per gewonnen levensjaar meegenomen.

Discussie: Gezien de chronische aard van de ziekte van Pompe, die een grote impact op de kwaliteit van leven heeft, is dit een correcte analyse techniek voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa versus standaard behandeling.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de analyse techniek.

4.b. Studieperspectief
De aanvrager gaat in de base- case analyse uit van het maatschappelijk perspectief, waarin zij zowel de directe medische, de directe niet-medische, als de indirecte kosten (kosten door productieverlies) meenemen.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gebruikte perspectief.

4.c. Vergelijkende behandeling
De aanvrager vergelijkt in de farmaco- economische analyse alglucosidase alfa met de standaardbehandeling voor patiënten met de ziekte van Pompe. Dit is beste ondersteunende zorg en omvat bijvoorbeeld nachtelijke beademing, gebruik van een rolstoel, chirurgische correctie voor scoliosis, of nutritionele ondersteuning (m.b.v. voedingssonde).

Conclusie:
Er is geen alternatieve behandeling anders dan beste ondersteunende zorg voorhanden. De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

4.d. Tijdshorizon
In de base- case analyse van de aanvrager wordt uitgegaan van een behandeltijd van 15 jaar. In gevoeligheidsanalyses onderzoeken zij een kortere en langere tijdshorizon (5 en 30 jaar voor de klassieke patiënten, 5 en 40 jaar voor de volwassen, niet-klassieke patiënten).

Conclusie: Uit gevoeligheidsanalyses blijkt dat een tijdshorizon van 40 jaar bij de niet-klassieke patiënten tot lagere ICERs leidt dan de tijdsperiode van 15 jaar. De keuze voor de tijdsperiode van 15 jaar is hierdoor een conservatieve benadering, waarin de CFH zich kan vinden. Bij de klassieke patiënten zijn de verschillen in ICERs niet heel groot. Dit is mogelijk anders als de waarden voor overleving en gewicht wel worden gecorrigeerd.

4.e. Studiepopulatie
In het farmaco-economische model zijn de klassieke patiënten (n=8) gebruikt en de adulte, niet-klassieke patiënten (n=96). De gemiddelde leeftijd van de klassieke patiënten was 4 jaar en die van de niet-klassieke patiënten was 50,5 jaar. De aanvrager geeft aan dat de meest ernstige patiënten als eerste werden behandeld, wat tot bias in de resultaten heeft kunnen leiden.
De niet-adulte, niet-klassieke patiënten zijn niet in deze analyse meegenomen, omdat er nagenoeg geen data beschikbaar waren voor de kosten, utiliteiten en overleving van de niet-behandelde, niet-adulte, niet-klassieke patiënten.

Discussie: De studiepopulatie omvat alle patiënten die momenteel in Nederland behandeld worden. Het is echter niet duidelijk wat de karakteristieken zijn van de 8 patiënten met de klassieke vorm van de ziekte aangezien de patiëntenkenmerken voor 16 patiënten zijn gegeven bij het uitkomstenonderzoek. Het blijft de vraag of het excluderen van kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte juist is. In de RCT waren wel kinderen met de niet-klassieke vorm meegenomen en de gemiddelde baseline leeftijd in de RCT lag lager dan die in het uitkomstenonderzoek. Dit heeft effect op het overlijdingsrisico en de totale kosten.

Conclusie: De CFH wil dat meer inzichtelijk wordt gemaakt in hoeverre beide patiëntengroepen overlap vertonen met de patiëntengroepen van het uitkomstenonderzoek. Daarnaast dienen bij de niet-klassieke vorm zowel de kinderen als de volwassenen te worden meegenomen.

4.f. Uitkomstmaten
De volgende uitkomstmaten zijn onderzocht in de farmaco- economische evaluatie:

- Kwaliteit van leven (utiliteiten): de utiliteiten zijn bepaald op basis van de EQ-5D.
- Overleving: voor de klassieke vorm van de ziekte zonder alglucosidase alfa therapie is de overleving afgeleid uit Kishnani et al. 2006.[23] De overleving voor behandelde klassieke patiënten is afkomstig uit Kishnani et al. 2009.[22] Voor de overleving bij de niet-klassieke vorm van de ziekte wordt uitgegaan van de IPA/Erasmus MC Pompe Survey (de resultaten staan beschreven in de Güngor studie) en van de overlijdensrisico's van de algehele Nederlandse bevolking.

De andere uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek worden hier buiten beschouwing gelaten.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen uitkomstmaten.

4.g. Kosten

In het uitkomstenonderzoek werden directe kosten binnen de gezondheidszorg, directe kosten buiten de gezondheidszorg en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg geschat. De kosten worden per item gespecificeerd in aantal gebruikers, gemiddeld aantal per patiënt met standaarddeviatie en het bereik van de kosten. Ook de infusiegerelateerde kosten zijn meegenomen.
De kostprijzen voor directe medische kosten zijn gebaseerd op de volgende bronnen: Oostenbrink et al. en NZa tarieflijsten.[17]

***Tabel 5** Geobserveerde jaarlijkse kosten voor behandelde en onbehandelde klassiek infantiele en niet-klassieke kinderen(/juveniele) of volwassen patiënten met de ziekte van Pompe.*

	Klassiek		Niet-klassiek			
	infantiel		juveniel		volwassen	
	non-ERT	ERT	non-ERT	ERT	non-ERT	ERT
Behandelkosten						
infusie-kosten	-	€ 23.710,-	-	€ 10.736,-	-	€ 10.736,-
medicatie		€452.604,-		€250.711,-		€446.803,-
Overige kosten	-	€ 53.202,-	€2.987,-	€ 17.063,-	€22.475,-	€ 20.732,-
Totale jaarlijkse kosten	-	**€529.516,-**	**€2.987,-**	**€278.510,-**	**€22.475,-**	**€478.271,-**

Kosten van de standaardbehandeling: deze zijn niet gegeven.
Kosten van alglucosidase alfa behandeling: zie tabel 5.
Indirecte niet-medische kosten:
- De kosten van informele zorg worden berekend volgens de vragenlijst mantelzorg en de "shadow friction method". Volumes, kosten en totale kosten ontbreken.
- Verlies aan productiviteit wordt bepaald via e de SF-HLQ (="short form of the Health and Labour questionnaire" en de "friction cost method". De volumes, kosten en totale kosten ontbreken.

De hoge overige kosten voor de klassieke populatie komen met name door thuiszorg (41%) en informele zorg (36%). Deze kosten zijn voor de behandelde juveniele patiënten veel geringer en voor de 4 nog niet behandelde juveniele patiënten nagenoeg niet aan de orde. Bij volwassen patiënten spelen thuiszorg (24%-31%) en mantelzorg (20%-26%) een iets grotere rol.

Discussie: De aanvrager heeft nieuwe gegevens aangedragen voor de kosten. De volumes en totale kosten voor de onbehandelde klassieke patiënten ontbreken. De medische kosten omtrent MRI en DNA testen en beademingsapparatuur voor thuis zijn niet bekend en niet meegenomen in de berekening. Een publicatie over deze kosten maakt een indeling in kosten voor subgroepen (zie tabel 6)[17]. Deze publicatie is gebaseerd op tachtig volwassen patiënten (87% van de totale Nederlandse volwassen populatie van patiënten met de ziekte van Pompe). Hieruit blijkt dat de jaarlijkse kosten voor patiënten in latere fasen van de ziekte hoger zijn dan in de eerste 5 jaar. Dit heeft te maken met een hoger aantal patiënten die dan "ambulatory support" en "respiratory support" nodig hebben. Volgens de publicatie maken onbehandelde patiënten hogere kosten wanneer zij ondersteuning nodig hebben dan wanneer behandelde patiënten ondersteuning nodig hebben. Dit komt door lagere kosten voor thuiszorg en mantelzorg in de behandelde populatie t.o.v. de onbehandelde populatie.

***Tabel 6** Kosten (in 2009 €) voor subgroepen van onbehandelde Nederlandse patiënten met de ziekte van Pompe per jaar.*

		aantal patiënten (n=79)	totale kosten
ziekteduur:	≤ 5 jaar	33	€ 13.922
	6 - 15 jaar	19	€ 26.290
	> 15 jaar	27	€ 30.736
Significantie niet bekend			

Conclusie: De CFH is van oordeel de aanvrager voldoende gegevens aangeleverd heeft om na te kunnen gaan of de kosten correct berekend zijn. Het gegeven kostenoverzicht is onvoldoende wat betreft onbehandelde klassieke patiënten, maar het is afdoende om inzichtelijk te maken wat de totale kosten per patiënt zullen zijn.

4.h. Discontering
Kosten worden gedisconteerd met 4% en de effecten met 1.5%. Daarnaast worden de resultaten ook gepresenteerd zonder discontering.

4.i. Modelstructuur
De modelstructuur van de aanvrager is een micro-simulatie model met gebruik van resultaten uit "random effect analyses". Als software zijn MS Excel en Stata gebruikt.

klassieke patiënten:
De gebruikte cycluslengte was 0,5 jaar. De grootte van het gevolgde cohort was 8 patiënten. De base case waarden voor leeftijd en ziekteduur waren gezet op 0. Transtitiekansen werden niet relevant geacht voor het model. Het model is enkel gebaseerd op overleving, utiliteiten en kosten. Omdat bij kinderen geen utiliteiten konden worden bepaald, zijn de utiliteiten afgeleid van de utiliteiten gevonden bij volwassen patiënten. De uitkomsten in het model varieerden alleen in verschillen in overleving tussen de 2 armen. Kosten waren alleen beschikbaar voor patiënten welke alglucosidase alfa behandeling kregen. Voor patiënten die dit niet kregen, zijn de kosten voor behandelde patiënten gebruikt min de behandelingskosten. De volgende aannames zijn gebruikt:
1. In beide behandelarmen zijn de utiliteiten gelijk gesteld aan de utiliteiten bij volwassen patiënten en is verondersteld dat deze constant bleven in de tijd.
2. De overlevingskansen van de patiënten in Kishnani et al. 2009 studie[§§] komen overeen met de Nederlandse populatie.[22,23]
3. De kosten-coëfficiënten zijn gelijk in beide behandel armen.
4. Resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de toekomst.

Discussie klassieke patiënten: Er is geen verdeling gemaakt in patiënten die niet kunnen lopen en/of de invasieve beademing nodig hebben versus gezonde patiënten. Deze beperkingen gaan echter gepaard met meer verzorging en kosten aan medische hulpmiddelen. Het is niet duidelijk hoe dit is meegenomen. Daarnaast zijn de utiliteiten voor de patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe waarschijnlijk lager dan die van de niet-klassieke populatie, omdat de ziekte van Pompe zich ernstiger voordoet in de klassieke vorm.

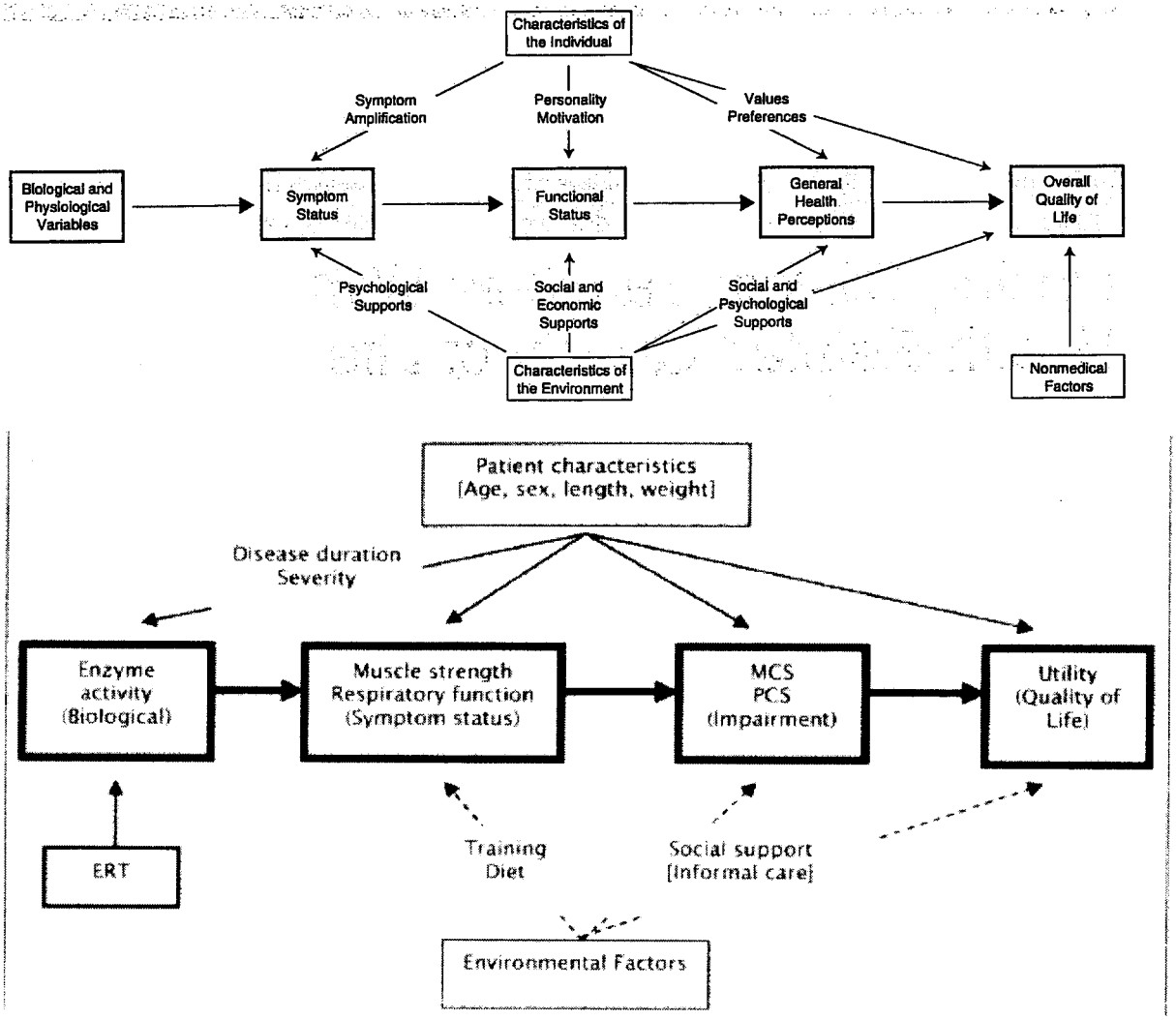
niet-klassieke, adulte patiënten:
De gebruikte cyclus is 1 jaar. De grootte van het cohort dat is gevolgd is 96 patiënten.[***] De aanvrager geeft aan dat in de base-case de gemiddelde leeftijd en gemiddelde ziekteduur bij de start van de therapie zijn gebruikt. Transitiekansen werden niet relevant geacht voor het model. Er is gebruik gemaakt van een "random effects regression model". Hiervoor worden de volgende argumenten aangedragen:
1. De ziekte heeft een geleidelijk verloop en er zijn geen vooraf gedefinieerde gezondheidstoestanden voor de ziekte van Pompe, noch zijn er algemeen gebruikte, internationaal erkende maten voor de ernst van de ziekte.
2. Het ontwikkelen van zulke gezondheidstoestanden is niet mogelijk omdat het klinische veld nog consensus moet bereiken.
3. Het definiëren van gezondheidstoestanden lijkt arbitrair.

[§§] De Kishani studie wordt besproken in het FT dossier. In deze studie is de overleving bepaald voor patiënten die werden behandeld met enzymtherapie.
[***] Dit lijken zowel de 85 volwassen patiënten te zijn als de 11 kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. In de analyse is echter uitgegaan van de gemiddelde leeftijd voor de volwassen patiënten.

4. Het langzame, geleidelijke verloop van de ziekte in combinatie met de kleine patiënten populatie zou hebben geleid tot kleine getallen voor "transities", als deze al überhaupt optraden, binnen kleine hoeveelheden tijd. Hierdoor zouden transitiekansen vatbaar zijn voor grote onzekerheid.

De aanvrager geeft aan dat het gebruikte model kan gezien worden als een Markov model met 2 gezondheidstoestanden, nl. levend of dood. Dit model bestaat uit 3 onderdelen: een klinisch ziekte model (1), een kosten model (2), en een overlevingsmodel (3).

***Figuur 3** Het oorspronkelijke Wilson-Cleary model en daaronder het model dat de aanvrager heeft gebruikt als klinisch ziekte model.*



1. KLINISCH ZIEKTEMODEL: Dit is gebaseerd op een het Wilson-Cleary model (zie figuur 3).
De eerste entiteit (biological) is de enzym activiteit. De 2e entiteit (symptom status) is de spierkracht (gemeten middels de MRC score) en de ademfunctie (gemeten middels de FVC score). De 3e entiteit (functionele gezondheid) is uitgedrukt middels de "mental component scale" (MCS) en de "physical component scale" (PCS) van de SF-36 vragenlijst. Voor de 4e entiteit, utiliteiten, werd de EQ-5D gebruikt. De aanvrager geeft aan dat zij naging of het "random effects regression model" de waarden van de werkelijke populatie benadert.
2. KOSTENMODEL: In het model voor kosten-effectiviteit zijn de kosten en effecten voor 2 cohorten gemodelleerd. De kenmerken van de patiënten (leeftijd, geslacht, en duur van de ziekte) zijn hierbij constant gehouden. De utiliteiten zijn gemodelleerd op basis van het klinische ziektemodel.
3. OVERLEVINGSMODEL: In het overlevingsmodel wordt bij de onbehandelde arm uitgegaan van het gepubliceerde onderzoek van Güngor en in de behandelde arm van de overlijdenskansen van de Nederlandse bevolking.
De gebruikte aannames waren:
1. De in de steekproef gevonden gegevens zijn representatief voor de gehele Pompe populatie
2. Overlevingsschattingen voor het behandelde cohort zijn bestudeerd middels 2 scenario's

3. Resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de toekomst.

Verder is het model is nog niet gevalideerd en nog in ontwikkeling. Wel is al een posterpresentatie over dit model gegeven op het ISPOR.

Discussie: De CFH heeft de volgende aanmerkingen op het gebruik van dit model:
- Een micro-simulatie model weerspiegelt de patiëntgeschiedenis, maar behoeft meer inputdata dan een Markov model.[21] Het is niet duidelijk of alle relevante gegevens omtrent verschillende aspecten van de patiënt geschiedenis zijn gebruikt. Het is niet duidelijk of het gebruikte micro-simulatie model correct is toegepast, omdat de gegevensverzameling beperkt lijkt en voor dit model juist heel veel informatie nodig is.
- Ook is niet duidelijk of het Wilson-Cleary model de beste keuze is. De auteurs van dit model geven zelf al aan dat hoe meer je naar rechts gaat in het model (van biologische en fysiologische parameters naar functionele status naar algehele kwaliteit van leven), hoe meer de interactie van het individu met de samenleving van belang wordt (zie figuur 3 boven). Deze interactie is moeilijk te definiëren en te meten en het is niet duidelijk hoe deze interactie is meegenomen in de bepaling door de aanvrager. Coëfficiënten (afgeleid van uitkomstmaten MRC en FVC en de SF-36 componenten MCS en PCS) worden in de vorm van een lineaire regressie meegenomen in het model. De MRC en FVC worden tot de symptoom status gerekend, terwijl dit eigenlijk meer functionele uitkomstmaten lijken. En de uit de SF-36 afgeleide utiliteitcomponenten MCS en PCS worden gerekend als "Impairment" wat staat voor "Functional Status" en "General Health Perceptions" samen. Het is niet duidelijk voor de CFH of het Wilson-Cleary model correct is toegepast of dat dit Wilson-Cleary model geschikt is.
- Doordat de kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe niet in de berekeningen worden meegenomen ligt de gemiddelde startleeftijd hoger. Een hogere startleeftijd gaat gepaard met een hoger mortaliteitsrisico. Dus door de hogere leeftijd overlijden patiënten eerder. Over een tijdsbestek van 15 jaar zijn daardoor de totale kosten lager dan wanneer de patiënten ouder zouden worden. De CFH is van mening dat de kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte bij de berekeningen voor de niet-klassieke populatie dienen te worden meegenomen.

Conclusie: De CFH heeft de volgende vragen bij de gekozen modelstructuur:
- Er kan niet worden nagegaan of het gebruikte micro-simulatie model correct is toegepast.
- De kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte dienen bij de berekeningen voor de niet-klassieke populatie te worden meegenomen.
- Het geëxtrapoleerde verschil in kwaliteit van leven tussen de behandelde en niet-behandelde patiëntenpopulaties voor het worst-case scenario is niet onderbouwd.

4.j. Inputparameters
De transitiekansen zoals gebruikt in het model worden door de aanvrager niet relevant geacht, omdat gewerkt wordt met lineaire regressie. De aanvrager heeft extra informatie gegeven, waardoor de bepaling van de coëfficienten beter is onderbouwd.

Discussie: Er is een lineaire regressie gebruikt tussen twee toestanden (levend en dood), waardoor er geen transitiekansen zijn.

Conclusie: De inputparameters zijn voldoende onderbouwd.

4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses
De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd voor patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe:
- De utiliteiten werden gevarieerd met een standaarddeviatie. De base case waarde was 0,6, de lagere limiet 0,48 en de hogere limiet 0,72. De overlijdensrisico's zijn gevarieerd, met het hoogste gevonden risico en het laagste risico.
- De kosten voor het onbehandelde cohort zijn gevarieerd naar helemaal geen kosten en dubbele kosten.
- De tijdshorizon is gevarieerd van 15 jaar naar 5 jaar en 30 jaar.

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe:
- Mannen waren zwaarder dan vrouwen.

- Leeftijd, de gemiddelde waarden werden genomen +/- een standaarddeviatie
- Eerdere start van behandeling (28 jaar, 41 jaar en 66 jaar).
- Duur van de ziekte, 3 jaar versus 20 jaar.
- Tijdshorizon werd gevarieerd naar 5 en 40 jaar ipv 15 jaar.

Discussie: De overlijdingsrisico's zijn gebaseerd op zeer kleine aantallen. Dat maakt de interpretatie van de gebruikte risico's niet eenvoudig. Zo is het opvallend dat itt 20-40 jarigen en voor 60+ niet-klassieke patiënten, waar de risico's voor patiënten bij de onbehandelde patiëntenpopulaties hoger zijn dan voor de behandelde patiënten, de risico's voor de 40-60 jarige onbehandelde patiënten een fractie van een percentage lager zijn dan in de behandelde patiënten.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

4.l. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

klassieke vorm

Voor deze vorm van de ziekte zijn door de kleine aantallen geen probabilistische gevoeligheidsanalyses uitgevoerd.

niet-klassieke vorm

De aanvrager deed probabilistische gevoeligheidsanalyses over de volgende parameters:

- effectiviteit van de alglucosidase alfa behandeling
- kosten (directe kosten anders dan de behandeling, indirecte kosten en behandelkosten)
- patiënten kenmerken (leeftijd, ziekte duur, geslacht, gewicht)
- klinische eindpunten (FVC, MRC, MCS, PCS). MCS = "Mental Component Summary" van de SF36 en PCS= "Physical Component Summary" van de SF-36.

De aanvrager geeft aan een Cholesky decompositie op de covariantie matrix gebruikt te hebben, afkomstig uit de verschillende regressie modellen. Dit om de onzekerheid op alle parameters gelijktijdig mee te nemen. Voor de onzekerheid omtrent de regressie coëfficiënten is de normaaldistributie gebruikt. In beide behandelarmen van het model werden dezelfde coëfficiënten gebruikt en de coëfficiënten bleven constant over tijd. Door middel van bootstrapping werden 1000 simulaties uitgevoerd. De onzekerheid in incrementele kosten en incrementele gezondheidseffecten worden ook geïllustreerd door middel van scatter-plots.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses.

4.m. Scenario analyses

klassieke vorm

De scenario analyses zijn uitgevoerd met de geregistreerde dosering van 20 mg/kg/2 weken i.p.v. de hogere dosering van 40 mg/kg/week.

niet-klassieke vorm

- worst case scenario - hierbij wordt verondersteld dat alglucosidase alfa geen effect heeft op overleving.
- best case scenario - hierbij wordt verondersteld dat het effect van alglucosidase alfa optimaal is (dat het risico op overlijden vergelijkbaar is met het risico van de Nederlandse bevolking).

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen scenario analyses.

5. Resultaten doelmatigheidsonderzoek

5.a Incrementele en totale effecten

In het model van de aanvrager worden de effecten gepresenteerd in de vorm van gewonnen levensjaren en QALY 's van de twee behandelarmen (zie tabel 7a, 7b).

klassieke patiënten

In deze analyses is de kwaliteit van leven van infantiele patiënten geschat op 0,60. Dit is lager dan de schatting voor kwaliteit van leven in het dossier ingediend op 24 februari 2011. In dit dossier werd de kwaliteit van leven voor infantiele patiënten gelijk verondersteld aan de kwaliteit van leven van volwassen patiënten (utiliteit van 0,72). De levensverwachting is onveranderd ten opzichte van de analyses in het dossier. De verdisconteerde incrementele QALYs zijn geschat op 3,60 over een periode van 15 jaar; zonder discontering is de winst in QALY geschat op 3,96. Ten opzichte van het dossier zijn QALY winsten lager, vanwege de lagere utiliteit voor infantiele patiënten.

***Tabel 7a** Incrementele effecten van enzymbehandeling versus standaard behandeling bij klassieke patiënten die werden behandeld met 40 mg/kg/week in het base-case scenario. (tijdshorizon 15 jaar)*

	Discontering 1,5%			Discontering 0%		
	non-ERT	ERT	Verschil	non-ERT	ERT	Verschil
Utiliteit	0,54	0,54	-	0,60	0,60	-
Levensverwachting (in jaren)	0,48	7,08	6,59	0,48	7,08	6,59
QALYs	0,28	3,88	3,60	0,29	4,25	3,96

niet-klassieke patiënten
Over de tijdsperiode van 15 jaar leidt behandeling met alglucosidase alfa tot 0,25 extra levensjaren (van 11,62 naar 11,87). Er is een klein verschil van 0,01 in utiliteit (welke op 0,72 en 0,73 wordt geschat). De QALY 's zijn op 8,40 en 8,72 gesteld.

***Tabel 7b** Incrementele effecten van enzymbehandeling versus standaard behandeling bij niet-klassieke patiënten die werden behandeld met 20 mg/kg/2 weken in het base-case scenario.(tijdshorizon 15 jaar)*

	Discontering 1,5%			Discontering 0%		
	non-ERT	ERT	Verschil	non-ERT	ERT	Verschil
Utiliteit	0,65	0,66	0,01	0,72	0,73	0,01
Levensverwachting (in jaren)	11,62	11,87	0,25	11,62	11,87	0,25
QALYs	7,64	7,92	0,28	8,40	8,72	0,32

Discussie: Bij de *klassieke* patiënten is de utiliteit op basis van expert opinies geschat op 0,6.

Conclusie: De CFH acht de resultaten als voldoende.

5.b Incrementele en totale kosten
resource gebruik: De aanvrager geeft aan dat dit model de output per resource gebruik niet vermeldt, omdat vanwege de opzet van de data verzameling het verschil tussen eerste jaar, tweede jaar, en latere jaren niet kon worden aangeleverd.
overige incrementele en totale kosten: Tabel 6 beschrijft de totale en incrementele kosten van standaard behandeling ten opzichte van behandeling met alglucosidase alfa. Bij een disconteringspercentage van 4% blijkt dat alglucosidase alfa toevoeging leidt tot € 1 mln., € 3 mln., of € 5 mln. meer kosten dan standaardbehandeling alleen over een periode van 15 jaar bij resp. klassieke patiënten die behandeld werden met 20 mg/kg/2weken, of met 40 mg/kg/week, of bij niet-klassieke volwassen patiënten. De kosten van de standaardbehandeling waren €32.349 voor de klassieke patiënten en € 208.067 voor de niet-klassieke patiënten. Bij de niet-klassieke patiënten werd verder nog € 23.203 en € 53.264 gevonden voor de indirecte kosten bij patiënten met standaardbehandeling versus alglucosidase behandeling.

Tabel 8 geeft de incrementele en totale kosten weer voor infantiele patiënten. Voor de base-case analyses is uitgegaan van een dosering van 40 mg/kg/week. Deze dosering is ook in het dossier beschreven, in tabel 16A.2. Voor behandelde patiënten zijn in de analyses zoals beschreven in tabel 8 hieronder ook infusiekosten meegenomen. Deze zijn over een periode van 15 jaar geschat op €137.293 (ongepubliceerde gegevens van ziekenhuisapotheker, Erasmus MC). Vanwege de lage leeftijd van de patiënten zijn er geen indirecte kosten (productiviteitsverliezen) in deze patiëntenpopulatie. Het overgrote deel van de incrementele kosten bestaan uit medicijnkosten (87%). Bij een discontovoet van 4% worden incrementele kosten geschat op €3,3 miljoen, zonder discontering zijn incrementele kosten €4,4 miljoen.

***Tabel 8** Incrementele en totale kosten van behandeling met alglucosidase alfa versus standaard behandeling over een tijdshorizon van 15 jaar*

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	Standaard behandeling	Standaard + alglucosidase alfa behandeling	Verschil	Standaard behandeling	Standaard + alglucosidase alfa behandeling	Verschil
klassieke patiënten 40mg/kg/week	€ 32.349	€ 3.328.923	€ 3.296.574	€ 33.825	€ 4.479.827	€ 4.446.002
niet-klassieke, volwassen patiënten	€ 229.198	€ 4.551.280	€ 4.322.083	€ 309.664	€ 6.010.122	€ 5.700.458

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gehanteerde kosten. De zorgconsumptie en de indirecte niet-medische kosten zijn voldoende onderbouwd.

5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa add-on behandeling ten opzichte van standaardbehandeling alleen is € 916.460 per QALY voor de klassieke patiënten met de 40 mg/kg/ week dosering, € 15.272.895 per QALY voor de niet-klassieke patiënten in het base-case scenario (zie tabel 9).

***Tabel 9** Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's alglucosidase alfa versus standaardbehandeling over een tijdshorizon van 15 jaar.*

ICERS	Discontering	Geen discontering
klassieke patiënten, 40 mg/kg/week		
Incrementele kosten per QALY	€ 916.460	€ 1.123.816
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 499.965	€ 674.289
niet-klassieke, volwassen patiënten, base-case scenario		
Incrementele kosten per QALY	€ 15.272.895	€ 17.543.150
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 17.160.584	€ 22.633.343

Conclusie: De CFH is van oordeel dat deze IKERs een voldoende indicatie geven van de grootte van de incrementele kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa in vergelijking met beste ondersteunende zorg in patiënten met de ziekte van Pompe.

5.d Univariate gevoeligheidsanalyses

klassieke patiënten

In de base case analyse is uitgegaan van wekelijkse infusies met een dosering van 40 mg/kg. Echter, een deel van de klassiek infantiele patiënten ontvangt infusies met een dosering van 20 mg/kg/2 weken. Deze dosering is bovendien conform het behandelprotocol. Ten opzichte van de base case analyse wordt 4 maal zo weinig medicatie toegediend. Medicatiekosten zijn daardoor 4 maal zo laag. Infusiekosten zijn twee keer zo laag in vergelijking tot de base case analyse, omdat de frequentie van infusies twee keer lager is. Overige kosten (zorggebruik, mantelzorg etc.) zijn gelijk aan het base case scenario. Totale kosten zijn daardoor niet 4 maal lager dan de base case analyse. Over een periode van 15 jaar worden incrementele kosten geschat op €1,1 miljoen. De kosten per QALY ratio bij de lagere, tweewekelijkse dosering is geschat op €317.640; ongeveer 3 maal lager dan de ICER in de base case analyse. De ICER op basis van kosten per gewonnen levensjaar is eveneens ongeveer 3 maal lager dan in de base case analyse.

In de base case analyse is voor klassiek infantiele patiënten utiliteit geschat op basis van expert opinie - vanwege de lage leeftijd van patiënten kon de EQ-5D niet bij voldoende patiënten worden afgenomen om kwaliteit van leven te schatten. De waarde voor utiliteit is gevarieerd om te bepalen hoe dat de resultaten beïnvloedt. De limieten voor de analyses zijn bepaald op basis van de base case kwaliteit van leven waarde +/- 20% (range 0,48 - 0,60).
Bij een lagere waarde voor kwaliteit van leven nemen de QALY winsten af. Kosten veranderen niet ten opzichte van de base case analyse. Dit leidt tot een hogere kosteneffectiviteitsratio. Bij een utiliteit van 0,48 zijn de kosten per QALY geschat op €1,1 miljoen. Bij een utiliteit van 0,72 neemt

de kosteneffectiviteitsratio af tot €0,8 miljoen per gewonnen QALY. De kosten per gewonnen levensjaar veranderen niet bij verandering van de waarde voor kwaliteit van leven.

Wegens een gebrek aan data met betrekking tot kwaliteit van leven bij klassiek infantiele patiënten is niet duidelijk hoe de kwaliteit van leven verandert in de behandelde groep. In de base case analyse is de kwaliteit van leven voor deze groep constant gehouden. Om te testen wat de invloed is van deze assumptie op de ICER is de utiliteit na start van therapie in de behandelde groep gelijkgesteld aan 1, het theoretische maximum voor kwaliteit van leven.
De kosten per QALY nemen af tot €532.987 bij de analyse waarin het maximale effect van ERT op utiliteit wordt verondersteld. De ICER op basis van kosten per gewonnen levensjaar verschilt niet ten opzichte van het base case scenario. In deze analyse zijn kosten per gewonnen QALY en kosten per gewonnen levensjaar bijna gelijk.

Voor klassiek infantiele patiënten waren alleen survival data beschikbaar voor de eerste 4 levensjaren. Overleving is geëxtrapoleerd op basis van risk rates van klassiek infantiele Pompe patiënten ten opzichte leeftijdsgenoten in de algemene Nederlandse bevolking. Hiervoor is de gemiddelde risk rate over de beschikbare periode gebruikt. In de gevoeligheidsanalyses is deze risk rate gevarieerd. De hoogste geobserveerde risk rate over deze periode is gebruikt als ondergrens in de analyses; de laagste geobserveerde risk rate als bovengrens.
Uit deze gevoeligheidsanalyse blijkt dat de gebruikte risk rate weinig invloed heeft op de ICER.

Voor klassiek infantiele patiënten waren geen data beschikbaar met betrekking tot kosten voor het onbehandelde cohort. In de base case analyse is daarom de kostenschatting voor het behandelde cohort gebruikt. Om de gevoeligheid van de resultaten met betrekking tot deze aanname te testen zijn de kosten in het onbehandelde cohort gevarieerd. In één analyse zijn kosten in het onbehandelde cohort gelijk gesteld aan 0; in een andere analyse zijn kosten voor de onbehandelde groep verdubbeld. Kosten voor het onbehandelde cohort zijn in de base case analyse gering, vanwege de slechte overleving in deze groep. Als kosten voor het onbehandelde cohort worden gevarieerd heeft dit daarom geen invloed op de ICER; deze blijft ongeveer gelijk aan de base case analyse.

In de base case analyse is een tijdshorizon van 15 jaar gebruikt. In de gevoeligheidsanalyses zijn tijdshorizons van 5 jaar en 30 jaar gebruikt. Vanwege het ontbreken van een schatting van de levensverwachting bij Pompe patiënten door het geringe aantal patiënten en patiëntjaren was een analyse met een levenslange tijdshorizon niet mogelijk.

Ten opzichte van de base case analyse zijn de kosteneffectiviteitsratio's voor de kortere tijdshorizon lager. In deze analyse zijn incrementele kosten geschat op €1,2 miljoen en de incrementele effecten op 1,72 QALY's. In de analyse met de dertigjarige tijdshorizon nemen zowel de totale incrementele QALY's (4,42) als de incrementele kosten (€4,6 miljoen) toe ten opzichte van de base case analyse. In het model is na 30 jaar nog 2% van de patiënten in de behandelde groep in leven. Door de relatief grotere toename in kosten dan in effecten, nemen de kosten per gewonnen QALY hoger toe. Bij deze tijdshorizon is de incrementele kosteneffectiviteitsratio geschat op meer dan €1,0 miljoen per QALY.

Tabel 10a *Resultaten van univariate scenario analyses voor klassieke patiënten, behandeld met 40 mg/kg/week (discounted, tijdshorizon 15 jaar).*

	Kosten / gewonnen QALY	Kosten / gewonnen levensjaar
Base case analyse	€ 916.460	€ 499.965
Dosering 20 mg/kg/2 weken	€ 298.323	€ 162.747
Utiliteit 0,48	€ 1.145.575	€ 499.965
Utiliteit 0,72	€ 763.717	€ 499.965
Effectiviteit - utiliteit ERT=1	€ 532.987	€ 499.965
Effectiviteit - overleving hoge risk rate	€ 890.236	€ 490.231
Effectiviteit - overleving lage risk rate	€ 948.364	€ 511.364
Totale kosten non-ERT 0	€ 925.454	€ 504.871
Totale kosten non-ERT *2	€ 907.467	€ 495.059
Tijdshorizon 5 jaar	€ 718.241	€ 187.691
Tijdshorizon 30 jaar	€ 1.030.440	€ 691.293

Discussie klassieke patiënten:
Het deel van de patiënten die met de lagere dosering wordt behandeld was volgens de eerdere aanvraag 1 patiënt. Daartegenover werden 7 patiënten met de hogere dosering behandeld. Het is opvallend dat de overlevingsgegevens alleen beschikbaar waren voor de eerste 4 levensjaren, aangezien de eerdere indiening over 12 jaar overleving sprak.

niet-klassieke patiënten
Over een tijdshorizon van 15 jaar waren de kosten voor mannen ongeveer €8 ton hoger dan die voor vrouwen. Ook een jongere gemiddelde startleeftijd leidde tot hogere kosten dan een oudere startleeftijd (op de leeftijd 28 jaar na). Ziekteduur had een gering effect op de ICERs, verandering van tijdshorizon leidde tot grotere veranderingen (zie tabel 10b).

In het best case scenario is overleving in de behandelde groep gelijk gesteld aan de overleving in de Nederlandse bevolking, gebaseerd op gegevens van CBS. Zodoende geeft dit scenario de meest optimistische schatting van de effecten van ERT op overleving.
In dit scenario neemt de levensverwachting over een periode van 15 jaar toe met bijna 3 jaar. Utiliteiten zijn gelijk aan de base case analyses. In dit scenario worden over een 15 jarige periode 2 QALY's gewonnen door therapie. De incrementele kosten in dit scenario zijn geschat op €5,2 miljoen. Voor dit scenario zijn de kosten per gewonnen QALY geschat op €2,6 miljoen. Per gewonnen levensjaar zijn kosten geschat op €1,8 miljoen.

In het worst case scenario is uitgegaan dat ERT geen effect heeft op de levensverwachting; overleving is in beide cohorten gelijk verondersteld. Zodoende geeft dit scenario de bovengrens van de ICER. Kwaliteit van leven winsten zijn de enige effecten in dit scenario. De kwaliteit van leven winst is gelijk aan de base case scenario. Over een periode van 15 jaar is de QALY winst geschat op 0,13. De incrementele kosten zijn geschat op €4,2 miljoen. Zodoende zijn de kosten per gewonnen QALY bepaald op €33 miljoen. Omdat er geen verschil is in levensverwachting tussen de twee cohorten kan geen schatting worden gegeven voor de kosten per gewonnen levensjaar.

Tabel 10b *Resultaten van univariate scenario analyses voor niet-klassieke patiënten (verdisconteerd, tijdshorizon 15 jaar)*

	Kosten / gewonnen QALY	Kosten / gewonnen levensjaar
Base case analyse	€ 15.272.895	€ 17.160.584
Geslacht - Vrouwelijke patiënten	€ 14.049.741	€ 15.491.741
Geslacht - Mannelijke patiënten	€ 16.729.472	€ 18.622.392
Leeftijd at entry 28 jaar	€ 8.994.179	€ 8.478.702
Leeftijd at entry 41 jaar	€ 39.301.392	*
Leeftijd at entry 66 jaar	€ 7.811.927	€ 6.195.070
Ziekteduur at entry 3 jaar	€ 18.202.888	€ 17.156.818
Ziekteduur at entry 20 jaar	€ 13.255.593	€ 17.171.425
Tijdshorizon 5 jaar	€ 44.795.252	*
Tijdshorizon 40 jaar	€ 5.808.712	€ 3.720.316
Best-case scenario	€ 2.625.537	€ 1.765.817
Worst-case scenario	€ 33.253.052	-

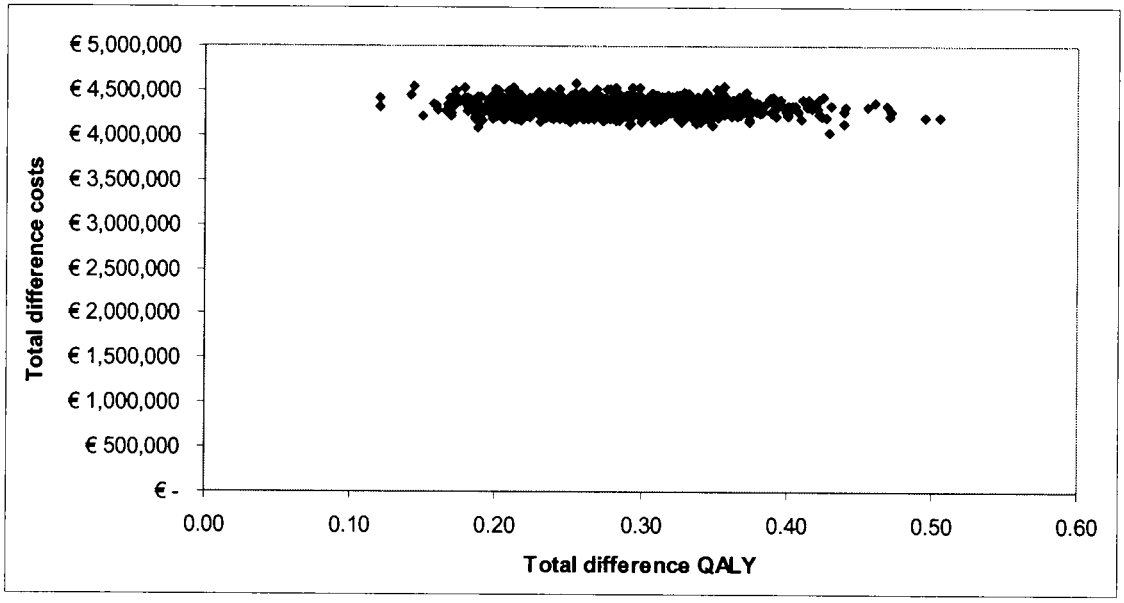
* Indien er zeer kleine effecten op overleving zijn, neemt de waarde voor de ICER (kosten per gewonnen levensjaar) extreem hoge waarden aan. Deze waarden hebben geen realiteitswaarde en zijn daarom niet gerapporteerd.

Discussie niet-klassieke patiënten: Uit deze analyses komt naar voren dat de startleeftijd van invloed is op de uiteindelijke kosten. De ziekteduur lijkt geen effect te hebben op de kosten per QALY.

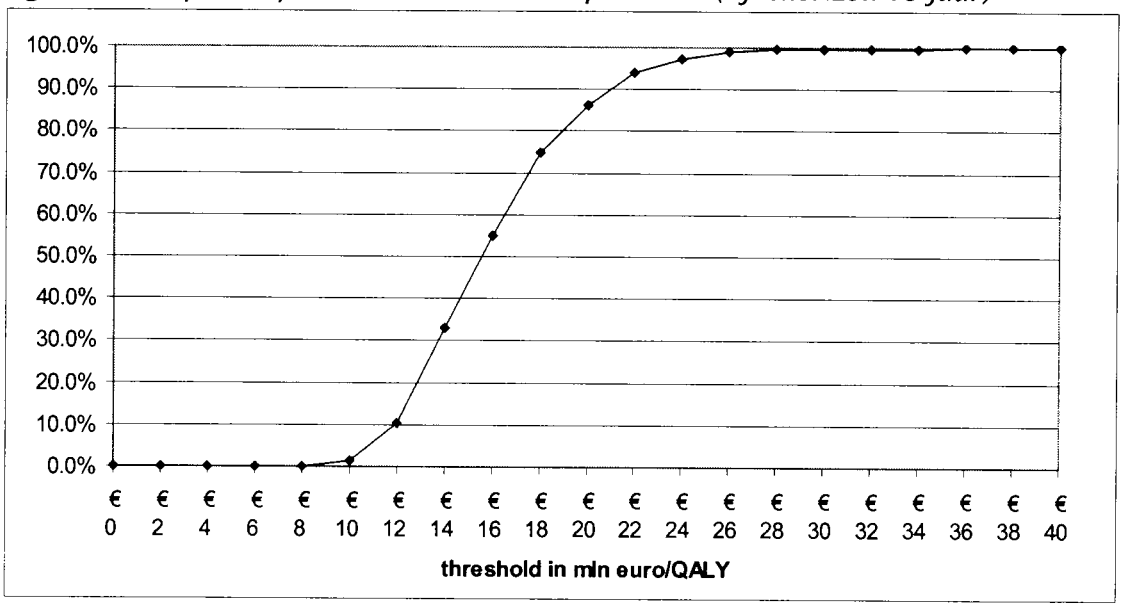
Conclusie: De CFH is van mening dat de univariate scenario analyses voldoende zijn.

5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses
De probabilistische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd.

Figuur 4 *Scatter plot totale kosten en totale effecten voor volwassen patiënten (tijdshorizon 15 jaar)*



Figuur 5 *Acceptability curve voor volwassen patiënten (tijdshorizon 15 jaar)*



Conclusie: De probabilistische gevoeligheidsanalyses zijn voldoende.

6. Overwegingen en conclusie
Doeltreffendheid
"Er is sprake van doeltreffende toepassing wanneer het gebruik van een geneesmiddel bij een omschreven groep patiënten aantoonbaar een therapeutische waarde heeft die groter is dan die van reeds beschikbare behandelmogelijkheden."

Claim van de aanvrager: "Enzym behandeling genereert significante effecten op overleving, beademing-vrije overleving, motorische uitkomsten en cardiale hypertrophie in zuigelingen. In kinderen met de niet-klassieke vormen verbeterde de spierkracht en stabiliseerde het pulmonale functioneren. In volwassenen werden positieve effecten aangetoond op overleving, spierkracht en longfunctie. Alle uitkomsten zijn zeer relevant voor het ziekteverloop. Spierzwakte en pulmonale deficiency zijn grote bedreigingen voor patiënten. Spierzwakte leidt tot afhankelijkheid van rolstoel, afgenomen pulmonaal functioneren tot afhankelijkheid van beademing en dood. Zowel de

"Late Onset Treatment Study (LOTS)"eals het uitkomstenonderzoek dat is uitgevoerd op het Erasmus MC tonen aan dat alle geanalyseerde subgroepen een reactie hadden op de behandeling."

Reactie van de CFH op de claim van de aanvrager: Bij de *klassieke* vorm van de ziekte van Pompe is grote effectiviteit aangetoond op cardiale hypertrophie en daarmee gepaard gaande overleving. In kinderen en volwassenen met de *niet-klassieke* vorm van de ziekte van Pompe zijn geringe effecten gevonden op uitkomstmaten voor spierkracht en longfunctie. Het is niet duidelijk of deze effecten aanhouden en klinisch relevant zijn. Nieuwe analyses suggereren echter een effect op overleving.

- De CFH concludeert dat de doeltreffendheid van het gebruik van alglucosidase alfa voor de behandeling van zowel de klassieke als de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe in de klinische praktijk voldoende door de aanvrager onderbouwd is. Wel merkt de CFH op dat het gebruik van een viervoudig hogere dosering dan de geregistreerde dosering bij het merendeel van de patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe nog onvoldoende door klinisch onderzoek is onderbouwd.

Kosteneffectiviteit

Claim van de aanvrager: Incrementele kosten van behandeling voor een periode van 15 jaar waren geschat op €1 mln. voor zuigelingen en €5 mln. voor volwassenen. De geschatte incrementele kosten per QALY varieerden van €232.699 voor zuigelingen tot €2,8 mln. voor volwassenen. Zoals verwacht liggen de ICER schattingen ver boven conventionele grenswaarden. Maar conventionele grenswaarden zijn mogelijk niet geschikt voor weesgeneesmiddelen.

Reactie van de CFH op de claim van de aanvrager: Het model is weinig inzichtelijk waardoor het de vraag is of de schattingen van de ICER voldoende betrouwbaar zijn. Nieuwe berekeningen brengen de incrementele kosten na 15 jaar op €3,3 miljoen per klassieke patiënt en op €4,3 miljoen per volwassen niet-klassieke patiënt. De geschatte incrementele kosten per gewonnen levensjaar varieerden van €0,5 mln voor zuigelingen tot €17 mln. voor volwassenen, per QALY was dit resp. €0,9 mln en € 15 mln. Het is echter wel aannemelijk dat aanpassingen in het model deze hoge schattingen van de IKER niet substantieel zullen verhogen of verlagen.

Conclusie: Hoewel de aanvrager een aantal aspecten van de kosteneffectiviteit heeft verduidelijkt, blijven een aantal vragen open met betrekking tot het uitkomstenonderzoek en het economische model. Maar gezien de hoogte van de IKER en de mogelijke spreiding op basis van de gevoeligheidsanalyses, is het aannemelijk dat aanpassingen of veranderingen in het model de geschatte kosteneffectiviteit niet substantieel zullen verhogen of verlagen. Om die reden vindt de CFH de kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa gebruik in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd.

7. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport alglucosidase alfa, CFH 2007.
2. Vraagstelling doelmatigheidstoets alglucosidase alfa, CFH 2007.
3. Plan van Aanpak betreffende implementatie enzymtherapie voor de ziekte van Pompe in Nederland Behorend bij: Dossier Myozyme 29 juni 2006.
4. SmPC algucosidase alfa (Myozyme®).
5. EPAR alglucosidase alfa (Myozyme®).
6. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics 2003; 112:332-40.
7. Van Capelle CI, van der Beek NA, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. Neuromuscul Disord. 201;20:775-82.
8. Van der Ploeg RJ, Fidler V, Oosterhuis HJ. Hand-held myometry: reference values. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54:244-7.
9. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010; 362:1396-406.
10. 'Survival of adult Pompe patients with and without treatment with enzyme replacement therapy' Bijlage 7.
11. Güngor D, De Vries JM, Hop WC, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011; 6:34.
12. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. Long-term efficacy and safety of alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease. Draft manuscript.
13. Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. Neurology 2004; 63:1688-92.
14. Hagemans MLC, Laforêt P, Hop WJC, et al. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: Evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. Neuromuscular Disorders 2007; 17:537-543.
15. Kanters TA, Hagemans ML, Van der Beek NA, et al. Burden of illness of untreated patients with Pompe disease. Submitted.
16. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. JAMA 1995; 273:59-65.

17. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, et al. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor zorgverzekeringen 2004.
18. Briggs, Claxton, Sculpher. Decision modeling for Health Economic Evaluation.
19. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. Infantile-onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, mulinational, multicanter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J. Pediatr. 2006; 148: 671-676.
20. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs lont-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res 2009; 66: 329-35.