



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024029353

Datum 30 juli 2024
Betreft Pakketadvies Pombiliti® in combinatie met Opfolda®

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. N. Stam
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2024029353

Geachte mevrouw Agema,

Dit is een gecorrigeerde versie van het reeds verzonden pakketadvies van 22 juli 2024 (referentie 2024025464) waarin per abuis werd gesproken over de term 'evergreening'. Daarover is geen uitspraak gedaan door de Adviescommissie Pakket (ACP) voor dit geneesmiddel en is daarom is deze term verwijderd uit deze brief.

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van cipaglucosidase alfa, hierna afgekort als CIPA (Pombiliti®), als langdurige enzymsubstitutietherapie, gebruikt in combinatie met de enzymstabilisator miglustat (Opfolda®), voor de behandeling van volwassenen met op latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (LOPD). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van CIPA in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Daarnaast heeft uw voorganger in haar brief van 25 maart 2024 [CIBG-24-06770] aan het Zorginstituut verzocht om te toetsen of miglustat (Opfolda®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket, en indien dit niet het geval is de therapeutische waarde te beoordelen.

Geregistreerde indicaties

CIPA (Pombiliti®) is een langdurige enzymsubstitutietherapie, gebruikt in combinatie met de enzymstabilisator miglustat, voor de behandeling van volwassenen met op latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (zure α -glucosidase [GAA] -deficiëntie).

Miglustat (Opfolda®) is geïndiceerd als een enzymstabilisator van cipaglucosidase alfa voor langdurige enzymvervangende behandeling bij volwassenen met op latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (zure α -glucosidase [GAA]-deficiëntie)

Claim registratiehouder

CIPA in combinatie met miglustat heeft voor de geregistreerde indicatie een gelijke waarde ten opzichte van α -glucosidase alfa, hierna afgekort als ALG (Myozyme®).

Achtergrond

De ziekte van Pompe is een zeldzame, erfelijke aandoening waardoor patiënten een tekort hebben aan het enzym α -glucosidase. Dit tekort leidt tot stapeling van glycogeen, met name in de hartspier en skeletspieren (inclusief de ademhalingsspieren) wat resulteert in spierschade en spierzwakte. De ziekte van Pompe is een levensbedreigende en chronisch invaliderende aandoening. Er wordt onderscheid gemaakt in 2 vormen, namelijk *infantile-onset Pompe disease* (IOPD) en *late-onset Pompe disease* (LOPD). CIPA+miglustat is op dit moment (nog) niet geregistreerd voor IOPD of kinderen met LOPD. Een verschil tussen CIPA en ALG is dat de molecuulstructuur van CIPA meer mannose-6-fosfaat (M6P)-groepen bevat. Daarnaast moet CIPA gebruikt worden in combinatie met miglustat, wat bij ALG niet aan de orde is. Miglustat zorgt ervoor dat CIPA stabiel is en daardoor langer werkzaam is.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

30 juli 2024

Onze referentie

2024029353

Pakketadvies

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat CIPA+miglustat bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut adviseert u om CIPA+miglustat op te nemen in het basispakket, mits prijsonderhandeling resulteert in een lagere prijs en daardoor gunstigere kosteneffectiviteit op basis van de maximale referentiewaarde van 80.000 euro per QALY, zoals wij recent ook adviseerden voor avalglucosidase alfa, hierna afgekort als AVA (Nexviadyme®) (30 mei 2024). Het Zorginstituut adviseert prijsonderhandelingen voor de verschillende geneesmiddelen voor de ziekte van Pompe (CIPA+miglustat, AVA en ALG) op hetzelfde moment te voeren. Dit houdt in dat er ook opnieuw onderhandelingen over de prijs van ALG zouden moeten worden gestart.

Het Zorginstituut adviseert u tevens om Opfolda® op te nemen op bijlage 1A van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) in cluster 0A16AXDO V met miglustat (generiek) en Zavesca®. Daarnaast adviseert het Zorginstituut u de bijlage 2 voorwaarden van miglustat als onderstaand aan te passen onder de voorwaarde dat een maatschappelijk aanvaardbare prijs voor CIPA+miglustat wordt bereikt.

Voorwaarde miglustat

Uitsluitend voor een verzekerde

1. met de ziekte van Niemann-Pick type C
2. met de ziekte van Pompe voor gebruik in combinatie met *cipaglucosidase alfa*

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit²,

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling (wetenschappelijke weging). Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de Adviescommissie Pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze appraisal (maatschappelijke weging) resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
30 juli 2024

Onze referentie
2024029353

Onderlinge vervangbaarheid

Miglustat is momenteel in een andere dosering (100 mg) opgenomen op bijlage 1A en op bijlage 2 van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). In dit cluster zijn zowel generieke varianten met de werkzame stof miglustat als een merkvariant (Zavesca®) opgenomen. De huidige bijlage 2 voorwaarden zijn als volgt: *uitsluitend voor een verzekerde met de ziekte van Niemann-Pick type C.*

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is miglustat (Opfolda®) onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen met miglustat als werkzame stof in cluster 0A16AXDO V van het GVS. De standaarddosis van miglustat is reeds vastgesteld op 300 mg.

Integrale weging pakketcriteria

Wetenschappelijke Weging

Stand van de Wetenschap en Praktijk

Er is een fase-3, gerandomiseerde studie (PROPEL) uitgevoerd bij volwassen patiënten met LOPD waarin CIPA+miglustat direct is vergeleken met ALG. In de studie zaten patiënten die nog niet eerder waren behandeld met enzymsubstitutie therapie, maar ook patiënten die daar al wel mee waren behandeld. Uit de studie blijkt dat CIPA+miglustat en ALG na 52 weken een vergelijkbaar positief effect hadden op het motorisch functioneren en de kwaliteit van leven van LOPD-patiënten. Over mogelijke verschillen in effect van CIPA+miglustat en ALG op de longfunctie kunnen op basis van de exploratieve analyses geen uitspraken worden gedaan.

Uit de resultaten blijkt dat CIPA+miglustat ten minste gelijkwaardig is aan ALG in het effect op verschillende cruciale uitkomstmaten. Deze conclusie komt overeen met de visie van de European Medicines Agency (EMA) die concludeerde dat er onvoldoende bewijs bestaat dat er significante verschillen bestaan tussen CIPA+miglustat en ALG met betrekking tot de veiligheid en/of effectiviteit.

Gezien de conclusie van een gelijke waarde voldoet CIPA+miglustat aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Kosteneffectiviteit

Vanwege de gelijke therapeutische waarde heeft het Zorginstituut de registratiehouder niet om een kosteneffectiviteitsanalyse gevraagd. Het is bekend dat de kosteneffectiviteit van ALG zeer ongunstig is. Nederlandse studies over de kosteneffectiviteit van ALG rapporteren een ICER van rond de €1 tot 3 miljoen per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg^{6,7}. Verwacht wordt dat dit ook van toepassing is op CIPA+miglustat.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
30 juli 2024

Onze referentie
2024029353

Budgetimpactanalyse

De totale gemiddelde kosten per jaar voor CIPA+miglustat zijn € 357.633 per volwassen patiënt met LOPD, waarvan €351.932 van CIPA binnen de medisch specialistisch zorg valt en €5.701,28 van miglustat binnen het GVS. De kosten per patiënt per jaar voor CIPA+miglustat zijn nagenoeg gelijk aan de kosten van ALG en AVA, welke €357.519 bedragen. Op basis van inschattingen van de beroepsgroep wordt verwacht dat er na drie jaar 34 patiënten met CIPA+miglustat worden behandeld. Hierbij is rekening gehouden met het tegelijkertijd beschikbaar komen van zowel CIPA+miglustat als AVA. Ook voor AVA wordt verwacht dat er na drie jaar 34 patiënten mee behandeld zullen worden. Door de vergelijkbare prijs van CIPA+miglustat en ALG is er sprake van een zeer beperkte budgetimpact van €3.210 in het derde jaar. Het inzetten van CIPA+miglustat in het behandellandschap gaat gemoeid met een kostenbeslag van circa €10 miljoen in het derde jaar.

Verder merkt het Zorginstituut op dat de introductie van CIPA+miglustat de intrede van biosimilars van ALG zou kunnen verstoren. Ondanks dat er geen biosimilars voor ALG worden verwacht, terwijl ALG al enige tijd uit patent is, heeft het Zorginstituut ter verkenning een scenario doorgerekend om de impact van deze verstoring te kwantificeren. Hieruit is op te maken dat de meerkosten voor CIPA+miglustat in jaar 3 uiteen zouden lopen van €4 tot €16 miljoen, wanneer de prijs van een biosimilar respectievelijk 20% en 80% lager zou zijn dan het merkgeneesmiddel.

Maatschappelijke weging

Uit gegevens uit de GIP databank blijkt dat er in 2022 in Nederland €59,7 miljoen is uitgegeven aan ALG (op basis van de lijstprijs dus exclusief eventuele prijskortingen). In het verleden was dit bedrag hoger (€68,6 miljoen in 2020). In totaal is er in Nederland tussen 2012 en 2023 ongeveer € 633 miljoen uitgegeven aan ALG. De daadwerkelijke uitgaven in de praktijk liggen lager vanwege eerdere prijsonderhandeling, hoeveel lager is onbekend doordat de onderhandelde prijs vertrouwelijk is. Uit de 'Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk 2021' blijkt dat ALG in 2020 het duurste weesgeneesmiddel in Nederland was op basis van het totaal gedeclareerde bedrag in dat jaar. De lagere uitgaven in 2022 ten opzichte van de voorgaande jaren, zijn mogelijk het gevolg van doelmatigere inzet van het geneesmiddel alsook een verlaging van de apotheekinkoopprijs (AIP). Recent is het financiële arrangement van ALG losgelaten en momenteel wordt de lijstprijs voor ALG betaald.

⁶ Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mólken MP, et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 75.

⁷ Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 179

Het Zorginstituut adviseerde uw voorganger in het pakketadvies van AVA, mede naar aanleiding van het advies van de ACP, om de prijsonderhandeling voor AVA nog niet starten, maar deze te combineren met ALG en CIPA+miglustat, mits het Zorginstituut oordeelt dat CIPA+miglustat voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk. Aangezien nu is geconcludeerd dat ook CIPA+miglustat voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk, adviseert het Zorginstituut, in lijn met het eerdere advies, de prijsonderhandelingen voor CIPA+miglustat en AVA te starten en deze te combineren met die van ALG.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
30 juli 2024

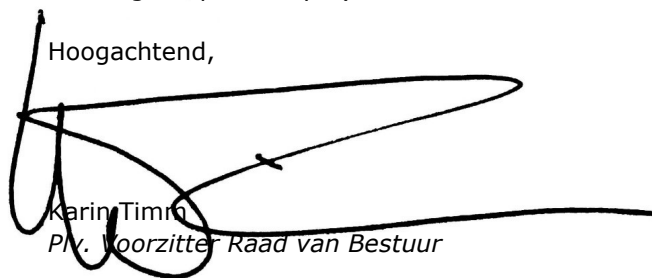
Onze referentie
2024029353

Niet-kosteneffectieve standaardbehandeling

Als het Zorginstituut oordeelt dat een nieuwe behandeling een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, dan mag de prijs van de nieuwe behandeling maximaal gelijk zijn aan de prijs van de standaardbehandeling. Een kosteneffectiviteitsanalyse is dan niet aan de orde. Wanneer een nieuw geneesmiddel geen meerwaarde heeft, zijn we immers niet bereid om daar meer voor te betalen. Maar wanneer de standaardbehandeling een niet-kosteneffectieve behandeling betreft die wel reeds is opgenomen in het basispakket, zal de nieuwe behandeling bij een gelijke prijs ook niet kosteneffectief zijn. Deze onwenselijke situatie heeft het Zorginstituut gesignaleerd en we beraden ons hoe we hier in de toekomst het beste mee om kunnen gaan. Deze onwenselijke situatie is ook onderwerp van gesprek met de leden van de WAR en de ACP.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



Karin Timmer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport miglustat (Opfolda®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) in het kader van de vergoedingsaanvraag van cipaglucoosidase alfa (Pombiliti®) in combinatie met miglustat (Opfolda®)

Definitief | juli 2024

Colofon

Zaaknummer	2023046915
Volgnummer	2024025786
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	M. Calamia
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Miglustat (Opfolda®) ^[1]	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	5
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	5
2.3	Standaarddosering	5
2.4	Conclusie plaatsing op lijst 1A	5
3	Conclusie plaatsing in GVS	6
4	Voorstel voor een FK-advies	7
5	Literatuur	8

1 Inleiding

In de brief van 25 maart 2024 [CIBG-24-06770] verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel miglustat (Opfolda®). Miglustat (Opfolda®) is geregistreerd voor gebruik in combinatie met cipagluco­sidase alfa (Pombiliti®), wat in de sluis voor dure geneesmiddelen is geplaatst.

1.1 Miglustat (Opfolda®)^[1]

Samenstelling

Opfolda® 65 mg harde capsules. Elke harde capsule bevat 65 mg miglustat.

Geregistreerde indicatie

Opfolda® (miglustat) is geïndiceerd als een enzymstabilisator van cipagluco­sidase alfa voor langdurige enzymvervangende behandeling bij volwassenen met op latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (zure α-glucosidase [GAA]-deficiëntie).

Dosering

De aanbevolen dosis moet om de andere week oraal worden ingenomen door volwassenen van 18 jaar en ouder en is gebaseerd op het lichaamsgewicht:

- Voor patiënten die ≥ 50 kg wegen, is de aanbevolen dosis 260 mg (4 capsules van 65 mg).
- Voor patiënten die ≥ 40 kg tot < 50 kg wegen, is de aanbevolen dosis 195 mg (3 capsules van 65 mg).

Miglustat 65 mg harde capsules moeten ongeveer 1 uur maar niet langer dan 3 uur voor aanvang van de cipagluco­sidase alfa-infusie worden ingenomen.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

In het kader van de beoordeling van de vergoedingsaanvraag van cipagluco­sidase alfa (Pombiliti®) in combinatie met miglustat (Opfolda®) stelt de registratiehouder dat miglustat (Opfolda®) niet onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De werkzame stof miglustat is opgenomen in het GVS op bijlage 1A in het cluster 0A16AXDO V. In dit cluster zijn zowel generieke varianten met de werkzame stof miglustat als een merkvariant (Zavesca®) opgenomen voor de indicatie ziekte van Gaucher type 1 en de ziekte van Niemann-Pick type C.

Hoewel Opfolda® en Zavesca® geregistreerd zijn voor verschillende indicaties, bevat Opfolda® dezelfde werkzame stof en heeft een gelijke toedieningsweg als Zavesca® en de generieke varianten. Omdat clustering plaatsvindt op basis van werkzame stof kan Opfolda® (capsule 65 mg) worden opgenomen in cluster 0A16AXDO V. Opfolda® is beschikbaar in capsules van 65 mg. Zavesca® is beschikbaar in harde capsules van 100 mg.^[2] Er is geen sprake van een uitzonderingssituatie met betrekking tot een relatief groot doseringsverschil tussen de beide preparaten.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Miglustat (Opfolda®) is onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS met dezelfde werkzame stof namelijk Zavesca® en de generieke varianten die miglustat bevatten.

2.3 Standaarddosering

De DDD van miglustat is door de World Health Organisation (WHO) reeds gesteld op 0,3 g oraal, welke is gebaseerd op de dosering die wordt toegepast bij de ziekte van Gaucher.^[3]

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande komt Opfolda® in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A in het cluster 0A16AXDO V samen met Zavesca® en generieke preparaten met miglustat. Opfolda® komt daarmee niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B, zoals de registratiehouder heeft verzocht.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Miglustat (Opfolda®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0A16AXDO V. De DDD is reeds vastgesteld op 0,3 g. Voor de opname van miglustat (Opfolda®) op bijlage 1A in het GVS dienen de bijlage 2 voorwaarden te worden uitgebreid. Het Zorginstituut adviseert de volgende vergoedingsvoorwaarde voor miglustat:

Uitsluitend voor een verzekerde

- 1. met de ziekte van Niemann-Pick type C*
- 2. met de ziekte van Pompe voor gebruik in combinatie met cipaglucozidase alfa*

4 Voorstel voor een FK-advies

Miglustat (Opfolda®) kan uitsluitend worden toegepast als een enzymstabilisator in combinatie met cipaglucoosidase alfa bij de behandeling van latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (LOPD).

5 Literatuur

1. EMA, Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): miglustat (Opfolda®). 2009.
2. EMA, Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): miglustat (Zavesca®). 2002.
3. (WHO), W.H.O. DDD miglustat A16AX06. 2024; Available from:
https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A16AX06



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport cipaglucoosidase alfa (Pombiliti®) bij de behandeling van volwassenen met de late-onset ziekte van Pompe (zure α -glucoosidase [GAA] deficiëntie)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | Juli 2024

Colofon

Zaaknummer 2023046915
Volgnummer 2024017434
Contactpersoon Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend Secretaris
Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen
(WAR-CG)
NStam@zinl.nl

Auteur(s) M. Calamia

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	4
1	Inleiding	5
1.1	Aanleiding	5
1.2	Achtergronden	6
1.2.1	Aandoening	6
1.2.2	Symptomen en ernst	6
1.2.3	Prevalentie en incidentie	6
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	7
1.2.5	PICO	7
2	Resultaten	8
2.1	Gunstige effecten interventie	8
2.1.1	Overige overwegingen	9
2.2	Ongunstige effecten	9
2.2.1	Overige overwegingen	10
3	Eindbeoordeling	11
3.1	Bespreking relevante aspecten	11
3.2	Eindconclusie	11
4	Farmacotherapeutisch Kompas	12
4.1	Oud advies	12
4.2	Nieuw advies	12
	Literatuur	13

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AVA	Avalglucosidase alfa
ALG	Alglucosidase alfa
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIPA	Cipaglucoosidase alfa
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
ERT	<i>Enzyme replacement therapy</i>
FU	Follow up
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
LOPD	<i>Late onset Pompe disease</i>
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
PD	Ziekte van Pompe
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SD	Standaarddeviatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
6MWT	6 minuten looptest

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van cipagluco­sidase alfa in combinatie met miglustat bij volwassenen met de late-onset ziekte van Pompe (zure α -glucosidase [GAA] deficiëntie) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

***cipagluco­sidase alfa (Pombiliti®) poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*^[1]**

Geregistreerde indicatie:

Cipagluco­sidase alfa (CIPA) is een langdurige enzymsubstitutie­therapie, gebruikt in combinatie met de enzymstabilisator miglustat, voor de behandeling van volwassenen met op latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (zure α -glucosidase [GAA] -deficiëntie).^[1]

Claim van de registratiehouder:

CIPA in combinatie met de miglustat (CIPA+miglustat) heeft een gelijke waarde ten opzicht van alglucosidase alfa (ALG) bij volwassen patiënten met late-onset ziekte van Pompe (LOPD).^[1]

Doseringsadvies:

De aanbevolen dosering CIPA is 20 mg/kg lichaam­gewicht, om de andere week, in combinatie met miglustat (Opfolda®) 65 mg harde capsules. De infusie met CIPA moet 1 uur na het innemen van capsules miglustat beginnen. In het geval van vertraging van de infusie mag de start van de infusie niet later dan 3 uur na inname van miglustat plaatsvinden.^[1]

De aanbevolen dosis van miglustat moet om de andere week oraal worden ingenomen en is gebaseerd op het lichaam­gewicht:

- Voor patiënten die ≥ 50 kg wegen, is de aanbevolen dosis 260 mg (4 capsules van 65 mg).
- Voor patiënten die ≥ 40 kg tot < 50 kg wegen, is de aanbevolen dosis 195 mg (3 capsules van 65 mg).^[2]

Samenstelling:

Eén flacon bevat 105 mg CIPA. Na reconstitutie van elke flacon bevat de geconcentreerde oplossing 15 mg CIPA per ml.^[1]

Werkingsmechanisme:

De ziekte van Pompe (PD) wordt veroorzaakt door een tekort aan zure alfa-glucosidase (GAA) dat in het lysosoom glycogeen afbreekt tot glucose. CIPA is bedoeld ter vervanging van de afwezige of verminderde endogene enzymen.^[1]

CIPA wordt gestabiliseerd door miglustat voor een minimaal verlies van enzymactiviteit in het bloed tijdens de infusie van dit hydrolytische glycogeen-specifieke enzym, verrijkt met bis-M6P N-glycans voor kation-onafhankelijke mannose-6-fosfaatreceptor (CI-MPR)-binding met hoge affiniteit. Na binding wordt het geïnternaliseerd in het lysosoom, waar het proteolytisch splitsen en N-glycan-snoeiing ondergaat. Beide zijn vereist om de meest volwassen en actieve vorm van het GAA-enzym te verkrijgen. CIPA oefent dan enzymatische activiteit uit bij het klieven van glycogeen en het verminderen van intramusculair glycogeen, en het verbeteren van de weefselschade.^[1]

Bijzonderheden:

CIPA+miglustat werd in maart 2023 goed gekeurd door de EMA.^[3] In maart 2023 werd CIPA voor de behandeling van de ziekte van Pompe (PD) in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.^[4] Momenteel lopen er twee studies van

CIPA+miglustat, waarvan beide in de pediatrische setting (leeftijd van 0 tot 18 jaar): één in infantiele gemanifesteerde PD en één in latere leeftijd gemanifesteerde PD.^[5]

Miglustat betreft een extramuraal geneesmiddel wat reeds is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1A (cluster 0A16AXDO V) met nadere voorwaarden op bijlage 2. Miglustat is momenteel enkel beschikbaar in een sterkte van 100 mg, in zowel generieke varianten als een merkvariant (Zavesca®). De huidige nadere voorwaarden zijn als volgt:
uitsluitend voor een verzekerde met de ziekte van Niemann-Pick type C.
De registratiehouder vraagt om uitbreiding van de nadere voorwaarden van miglustat.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

PD is een autosomaal recessief genetische, zeldzame aandoening en wordt veroorzaakt door mutatie van het alfa-glucosidase (GAA) gen op chromosoom 17q25. Meerdere mutaties zijn mogelijk welke in meer of mindere mate leiden tot een tekort van het lysosomale 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.

PD is een levensbedreigende en chronisch invaliderende aandoening. Er wordt onderscheid gemaakt in 2 vormen^[6]:

- *Infantile-onset Pompe disease* (IOPD): dit wordt ook wel de klassieke vorm van PD genoemd, waarbij de enzymdeficiëntie vrijwel compleet is (<1% van de normaalwaarden). IOPD betreft ongeveer een derde van alle gevallen. De eerste symptomen ontstaan binnen het eerste levensjaar.
- *Late-onset Pompe disease* (LOPD): hierbij is er sprake van partiële enzymdeficiëntie (2-40% van de normaalwaarden). De eerste symptomen ontstaan na het eerste levensjaar. Dit kan zowel in de vroege jeugd als in de volwassenen levensfase zijn. Het beloop van LOPD is meer variabel vergeleken met dat van IOPD.

De huidige vergoedingsaanvraag voor CIPA betreft dus enkel volwassen LOPD patiënten.

1.2.2 Symptomen en ernst

PD gaat gepaard met een breed spectrum aan symptomen, afhankelijk van de mate van residuale activiteit van GAA. Hoe lager de residuale activiteit van GAA, hoe eerder de symptomen ontstaan en hoe ernstiger de prognose is.^[6]

IOPD wordt meestal gediagnosticeerd op een mediane leeftijd van 4 maanden. Veelvoorkomende symptomen zijn hypotonie, gegeneraliseerde spierzwakte, moeite met voeden en ademhalingsproblemen. Zonder behandeling is er sprake van snel progressieve cardiomyopathie en sterven patiënten vaak binnen één jaar vanwege cardiaal- en/of respiratoir falen.^[6]

LOPD wordt meestal gediagnosticeerd op een mediane leeftijd van 38 jaar. Veelvoorkomende symptomen bij LOPD zijn langzaam progressieve spierzwakte, voornamelijk in de proximale spieren in de romp, bekken en schouders, en ademhalingsproblemen. In de loop der tijd krijgen patiënten steeds meer moeite met opstaan vanuit een zittende houding, traplopen en wandelen. Ook vermoeidheid, dyspneu, kauw- en slikproblemen en maag-darmklachten komen veel voor. De mediane leeftijd van overlijden, zonder behandeling, is 55 jaar (range 23-77).^[6]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

De incidentie van PD ligt tussen de 1 op 40.000 tot 1 op 200.0000 geboortes.^[7] Hiervan gaat het in ongeveer twee derde van alle gevallen om LOPD. PD is niet opgenomen in de hielprikscreening.^[8] Uit declaratiedata blijkt dat er in 2021 143 patiënten in Nederland enzymvervangende therapie (*enzyme replacement therapy; ERT*) voor PD ontvingen (prevalentie). Op basis van declaratiedata (2020-2022) wordt het aantal patiënten met LOPD in 2024 geschat op 118. In de periode van 2012-2021 werd een

gemiddelde toename in patiënten van 2,89% per jaar onder invloed van zowel startende als stoppende patiënten gezien. Meer informatie over patiëntenaantallen is terug te vinden in de budgetimpactanalyse.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van volwassen patiënten met LOPD, inclusief start- en stopcriteria, staat beschreven in een Europees consensusdocument van Van der Ploeg et al. 2017.^[9] De aanbevelingen uit dit consensusdocument worden ook in Nederland toegepast. Verder bestaat er geen specifieke Nederlandse richtlijn voor de behandeling van LOPD.

Patiënten met een bevestigde diagnose van PD worden behandeld met ERT als zij spierzwakte en/of ademhalingsproblemen vertonen. De patiënt dient een restfunctie van de skeletspieren en ademhalingspijpen te hebben, die als functioneel relevant en klinisch belangrijk voor de patiënt wordt beschouwd om te behouden of te verbeteren. Volgens de richtlijn bestaat er onvoldoende bewijs voor ERT bij pre-symptomatische patiënten. Adequate monitoring van patiënten met een bevestigde diagnose die nog geen spierzwakte en/of ademhalingsproblemen vertonen wordt aanbevolen.

De effecten van ERT worden in principe na 2 jaar geëvalueerd. De behandeling wordt gecontinueerd bij stabilisatie of verbetering van motorisch en respiratoir functioneren. Staken van ERT dient overwogen te worden wanneer er sprake is van substantiële achteruitgang van motorische- en ademhalingsfuncties. Behandeling met ERT dient ook te worden gestaakt als er sprake is van ernstige infusie-gerelateerde bijwerkingen die niet onder controle kunnen worden gehouden of wanneer er sprake is van hoge productie van antilichamen tegen ERT waardoor het effect vermindert.

De enige ERT die op dit moment vergoed wordt voor PD in Nederland is ALG. De aanbevolen dosering bij patiënten met LOPD is 20 mg/kg, eens in de twee weken.

Naast ALG en CIPA is in maart 2023 ook avalglucosidase alfa (AVA, Nexviadyme®) geregistreerd door de EMA. AVA is echter niet alleen geregistreerd voor patiënten met LOPD maar ook voor patiënten met IOPD. Ten tijde van het schrijven van dit rapport is AVA nog geen vergoede zorg. Wel heeft het Zorginstituut recent geoordeeld dat AVA voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.^[10] De beroepsgroep heeft aangegeven de meeste nieuw gediagnosticeerde LOPD patiënten te willen gaan behandelen met CIPA+miglustat of AVA, indien beide behandelingen beschikbaar komen. Van de LOPD patiënten die reeds met ALG worden behandeld, wordt geschat dat jaarlijks 15% over zal stappen naar CIPA+miglustat of AVA, indien beide ERTs beschikbaar zullen komen.

1.2.5 *PICO*

Tabel 1: PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen met LOPD
Interventie	Cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat (CIPA+miglustat)
Controle-interventie	Alglucosidase alfa (ALG)
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Respiratoir functioneren (gemeten met FVC)• Motorisch functioneren (gemeten met 6MWT)• Kwaliteit van leven (gemeten met PROMIS)• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

FVC: geforceerde expiratoire vitale capaciteit; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; 6MWT: 6 minuten looptest

2 Resultaten

2.1 Gunstige effecten interventie

Voor het bepalen van de relatieve effectiviteit op de gunstige effecten van CIPA+miglustat vergeleken met ALG is gebruik gemaakt van de PROPEL-studie.^[11] De PROPEL-studie (n=125) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3 studie waarin CIPA+miglustat (n=85) direct is vergeleken met ALG (n=40) bij volwassen patiënten met LOPD die ≥ 2 jaar ALG hebben ontvangen of ERT-behandeling naïef zijn. Patiënten werden geïnccludeerd indien ze ofwel nog nooit eerder behandeld waren met ALG of een andere (experimentele of publiekelijk verkrijgbare) ERT (ERT naïef, ERT-; n=27), of ALG behandeling gehad hadden gedurende minimaal 2 jaar voorafgaand aan de studie (ERT+; n=95). Zowel CIPA als ALG werden toegediend in een dosering van 20 mg/kg om de twee weken. Miglustat werd toegediend in een dosering van miglustat (195 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht van 40 tot <50 kg en 260 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 50 kg).^[11]

Het primaire eindpunt was de verandering in 6MWT en werd op basis van de *mixed-effect model for repeated measures* (MMRM-) analyse onderzocht. Secundaire eindpunten werden geschat middels een ANCOVA analyse.^[11] Door de EMA werden aanvullende MMRM-analyses geëist, aangezien deze door EMA werden beschouwd als de meest adequate en betrouwbare analyses.^[12] Subgroep analyses zijn uitgevoerd, gestratificeerd op basis van ERT voorafgaand aan de studie: voorgeschiedenis van ERT gebruik: ERT+; ERT naïef: ERT-.^[11] Baselinevariabelen waren over het algemeen vergelijkbaar tussen beide behandelarmen en waren representatief voor de gehele populatie. Van de 125 geïnccludeerde patiënten hebben 3 patiënten geen behandeling ontvangen: 1 uit de CIPA+miglustat-arm en 2 uit de ALG-arm). Van de overige 122 patiënten stakten er 6 patiënten de behandeling: 5 uit de CIPA+miglustat-arm en 1 uit de ALG-arm. Alle overige 117 patiënten voltooiden de studie follow-up van 52 weken.

Motorisch functioneren

De gemiddelde verandering in 6MWT van baseline tot week 52 bedroeg 20,8 m (SE 4,6) voor CIPA+miglustat vergeleken met 7,2 m (SE 6,6) voor ALG. Het verschil in verandering van 6MWT op basis van de MMRM-analyse (primaire uitkomstmaat van PROPEL) bedroeg 13,6 m (95% BI: -2,8 tot 29,9; p=0,097) en was niet statistisch significant. In de ANCOVA analyse werd een vergelijkbaar effect gevonden het effect (p=0,071).^[11]

Omdat er geen statistische significantie werd aangetoond in het primaire eindpunt van de 6MWT, werden de analyses van de secundaire eindpunten als exploratief geïnterpreteerd.^[11]

ERT+/ERT- subgroep analyse

In de ERT+ groep bedroeg het verschil (LS mean) in 6MWT tussen de behandelarmen 16,8 m (95% BI: 0,2 tot 33,3) in het voordeel van CIPA+miglustat. In de ERT- groep bedroeg het verschil -9,0 (95% BI: -46,5 tot 35,0) in het voordeel van ALG.^[11]

Respiratoir functioneren

De gemiddelde verandering in FVC van baseline tot week 52 bedroeg -0,9% (SE 0,7) voor CIPA+miglustat vergeleken met -4,0% (standaardfout [SE] 0,8) voor ALG. Het verschil in verandering van in FVC was 3,0% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,6 tot 5,5) op basis van de MMRM analyse.^[12] De ANCOVA-analyse gaf een vergelijkbaar resultaat.^[11]

ERT+/ERT- subgroep analyse

In de ERT+ groep bedroeg het verschil (LS mean) in FVC tussen de behandelarmen 3,5% (95% BI: 1,0 tot 6,0) in het voordeel van CIPA+miglustat. In de ERT- groep bedroeg het verschil (LS mean) -2,0 (-8,9 tot 5,0) in het voordeel van ALG.^[12]

Kwaliteit van leven

Voor het bepalen van de kwaliteit van leven zijn de gemiddelde veranderingen in PROMIS fysieke functie score (hogere score staat gelijk aan betere kwaliteit van leven) en PROMIS-vermoeidheidsscore (lagere score staat gelijk aan betere kwaliteit van leven) gebruikt. Er zijn geen klinische relevantiegrenzen bepaald voor deze scores.

De gemiddelde verandering in de PROMIS-fysieke functie score van baseline tot week 52 bedroeg 1,9 (SD 7,5; SE 0,8) in de CIPA+miglustat vergeleken met 0,2 (SD 10,8; SE 1,8) voor ALG. Het verschil (*Least square mean* [LS]) tussen de behandelarmen bedroeg 1,9 (95% BI: -1,5 tot 5,3).^[11]

De gemiddelde verandering in de PROMIS-vermoeidheidsscore van baseline tot week 52 bedroeg -2,0 (SD 5,8, SE 0,6) in de CIPA+miglustat vergeleken met 1,7 (SD 6,6; SE 1,1) voor ALG. Het verschil (LS) tussen de behandelarmen bedroeg 0,0 (95% BI: -2,1 tot 2,2).^[11]

ERT+/ERT- subgroepanalyse

In de ERT+ groep bedroeg het verschil (LS mean) in PROMIS-fysieke functie score tussen de behandelarmen 3,1 (95% BI: -0,7 tot 7,0) in het voordeel van CIPA+miglustat. In de ERT- groep, bedroeg het verschil -5,1 (95% BI: -14,0 tot 3,9) in het voordeel van ALG.^[11]

In de ERT+ groep bedroeg het verschil (LS mean) in PROMIS-fatigue score tussen de behandelarmen -0,8 (95% BI: 3,2 tot 1,5) in het voordeel van CIPA+miglustat. In de ERT- groep, bedroeg het verschil 3,3 (95% BI: -3,7 tot 10,3) in het voordeel van ALG.^[11]

2.1.1 Overige overwegingen

Subgroepanalyses

De effectiviteit gestratificeerd op basis van voorgeschiedenis van ERT gaf uiteenlopende resultaten in de subgroepanalyses wat betreft de FVC. Er werd een groter effect van CIPA+miglustat ten opzichte van ALG waargenomen in de patiënten die voorafgaand aan de studie al behandeling met ERT hadden ontvangen (ERT+ groep). In de patiënten die voorafgaand aan de studie nog geen ERT hadden ontvangen (ERT-) werd juist een kleiner effect van CIPA+miglustat ten opzichte van ALG waargenomen. Wat betreft de 6MWT en kwaliteit van leven werden geen grote verschillen aangetoond tussen beide behandelingen in de subgroepanalyse. Echter, vanwege de lage patiëntenaantallen in de subgroepanalyses en het exploratieve karakter van de analyses, kunnen er op basis van deze subgroepanalyses geen conclusies worden getrokken over verschillen in effectiviteit tussen CIPA+miglustat en ALG in deze subgroepen.

CIPA monotherapie

Er zijn, buiten data van enkele patiënten uit een fase 1/2 studie, geen gegevens bekend over de effectiviteit van CIPA monotherapie, dus zonder toevoeging van miglustat, in patiënten met LOPD.^[3] Omdat er in de PROPEL-studie geen derde behandelarm met CIPA-monotherapie was, is het onduidelijk welk aandeel van het effect te danken is aan de toevoeging van miglustat. Hierdoor is het onbekend of combinatiebehandeling van CIPA+miglustat een relevante klinische meerwaarde heeft boven monotherapie van CIPA. Toepassing van de combinatietherapie is gebaseerd op een preklinisch onderzoek. De studie toonde in een knaagdiermodel aan dat door toevoeging van miglustat de AUC toenam met 7% tot 30%.^[3]

Langetermijn effectiviteit

Studies naar de langetermijneffecten van ALG tonen aan dat veel patiënten, na initiële verbetering, op verschillende uitkomsten achteruitgang zullen ervaren na 3 tot 5 jaar behandeling.^[13] Er is daarom behoefte aan behandelopties die ook op de langere termijn effectief blijven, met name voor de patiënten die achteruitgang ervaren. In de open-label extensiestudie (OLE) van PROPEL ontvingen 118 patiënten CIPA+miglustat tot een follow-up van in totaal 104 weken (52 weken in PROPEL + 52 weken in OLE). Van de geïncludeerde patiënten hadden 81 patiënten hun behandeling van CIPA+miglustat voortgezet en waren 37 patiënten vanuit de ALG-groep overgegaan op CIPA+miglustat behandeling. Resultaten werden gestratificeerd op basis van ERT-gebruik voorafgaand aan de PROPEL-studie (ERT+/ERT-).^[13] Langetermijn effectiviteit van CIPA+miglustat werd aangetoond voor 6MWT en FVC tot 104 weken. Er werden enkele verschillen in effect waargenomen tussen de subgroepen, maar ook hier geldt dat er geen conclusies aan deze subgroepanalyses kunnen worden verbonden door de kleine patiëntaantallen in deze groepen. Een directe vergelijking tussen langdurige behandeling (>1 jaar) met CIPA+miglustat en ALG is niet beschikbaar.

2.2 Ongunstige effecten

Ongunstige effecten vonden plaats in 95% van de patiënten in de CIPA+miglustat-arm en 97% in de ALG-arm. Van deze bijwerkingen werden respectievelijk 31% en 37% potentieel gerelateerd aan de behandeling. Het bijwerkingenprofiel van CIPA+miglustat is vergelijkbaar met ALG en wordt vooral gekenmerkt door vallen en (musculoskeletale) pijn op verschillende plekken in het lichaam. Er vonden 12 ernstige ongunstige effecten plaats in 8 (9%) van de patiënten in de CIPA+miglustat-arm vergeleken met 1 (3%) ernstig ongunstig effect (beroerte) in de ALG-arm. Ernstige ongunstige effecten in

de CIPA-miglustat-arm waren voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen en specifieke bijwerkingen vonden niet plaats in meer dan 1 patiënt.^[12]

Tabel 2: Ongunstige effecten van CIPA+miglustat vergeleken met ALG bij volwassen patiënten met LOPD uit de PROPEL studie^[11]

	cipaglucosidase alfa (n=85)	alglucosidase alfa (n=38)
meest frequent (>10%)	Vallen, hoofdpijn, verkoudheid, spierpijn, gewrichtspijn, urineweginfectie, diarree, pijn in ledematen, misselijkheid, musculoskeletale pijn, pijn in mond-keelholte, rugpijn	Vallen, hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid, diarree
Ernstig*	Gastro-intestinale bijwerkingen	Beroerte

*geen van de ernstige ongunstige effecten in beide armen vonden plaats in meer dan één patiënt

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Er vond 1 potentieel interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect plaats bij behandeling met CIPA+miglustat (anafylaxie). In de ALG-arm vonden geen ernstig ongunstige effecten plaats die potentieel gerelateerd werden aan de behandeling.

Er kan door het ontbreken van events in de controle arm geen *risk ratio* (RR) berekend worden.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de CIPA+miglustat-arm stakten 4% van de patiënten als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met 3% in de ALG-arm.

CIPA+miglustat resulteert in een door het Zorginstituut berekende RR van 1,34 (95% BI: 0,14 tot 12,48; p=0,80). Door het lage aantal events en het brede 95% BI is het onzeker of de toename in stakers als gevolg van ongunstige effecten klinisch relevant is.

2.2.1 Overige overwegingen

De bijwerkingenprofielen van CIPA+miglustat en ALG zijn vergelijkbaar. De meest voorkomende ongunstige effecten, naast vallen en hoofdpijn, hebben betrekking op de spieren en het skelet. De ongunstige effecten die tot staken van de behandeling leidden in de CIPA+miglustat-arm waren rillingen, anafylaxie en COVID-gerelateerde longontsteking. In de ALG-arm vond één staking als gevolg van een ongunstig effect plaats (beroerte) welke niet aan de behandeling gerelateerd werd.

In de OLE vonden geen belangrijke nieuwe ongunstige effecten plaats. Er stakten aanvullend twee patiënten als gevolg van ongunstige effecten. Beide maakten deel uit van de groep patiënten die overgestapt waren van ALG naar CIPA+miglustat. Eén patiënt stakte als gevolg van anafylaxie en één patiënt stakte als gevolg van hypotensie en netelroos.

3 Eindbeoordeling

3.1 Bespreking relevante aspecten

Zowel CIPA+miglustat als ALG zijn geregistreerd voor LOPD. De registratiehouder claimt een gelijke waarde van CIPA+miglustat en opzichte van ALG bij volwassen patiënten met LOPD. De beoordeling van de effectiviteit en veiligheid is onderbouwd met de PROPEL-studie en zijn OLE.

De PROPEL-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3 studie waarin CIPA+miglustat direct is vergeleken met ALG bij patiënten met LOPD die ≥ 2 jaar ALG hebben ontvangen of ERT-behandeling naïef zijn. Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat CIPA+miglustat in de gehele populatie (ongeacht of de patiënt voorafgaand aan de studie een behandeling met ERT heeft gehad) ten minste gelijkwaardig is aan ALG op motorisch functioneren (gemeten met 6MWT) en kwaliteit van leven (gemeten met PROMIS-physical function en PROMIS-fatigue). In de gehele populatie lijkt een groter effect te worden gezien op de respiratoire functie (gemeten met FVC) in de CIPA+miglustat-groep ten opzichte van de ALG-groep. Echter, omdat superioriteit op de primaire uitkomstmaat (6MWT) niet werd aangetoond, worden de secundaire uitkomsten enkel als exploratief beschouwd. De EMA heeft dan ook geconcludeerd dat CIPA **niet** kan worden gezien als nieuwe actieve substantie (*new active substance*). Er bestaat onvoldoende bewijs dat er significante verschillen bestaan tussen CIPA en ALG met betrekking tot de veiligheid en/of effectiviteit. Overigens werd in de subgroepanalyses (gestratificeerd op voorgaande behandeling met ERT voorafgaand aan studie) wel een betere respiratoire functie gezien voor CIPA+miglustat ten opzichte van ALG in de ERT+ groep, terwijl in de ERT- patiënten ALG een betere respiratoire functie t.o.v. CIPA+miglustat toonde. Vanwege de lage patiëntenaantallen in de subgroepanalyses en het exploratieve karakter van de analyses, kunnen er op basis van deze subgroepanalyses geen conclusies worden getrokken over verschillen in effectiviteit tussen CIPA+miglustat en ALG in deze subgroepen.

In de OLE toonde CIPA+miglustat een aanhoudende effectiviteit in de respiratoire- en motorische functie en de kwaliteit van leven tot een behandelduur van 104 weken. Het is nog onbekend of er verschillen op de lange termijn bestaan tussen CIPA+miglustat en ALG. Het is daarom van belang om de bestaande stop-criteria te handhaven en data te verzamelen in het Pompe Register. Het is daarnaast onbekend wat de toegevoegde waarde van miglustat aan CIPA is, omdat gegevens over CIPA monotherapie ontbreken.

CIPA+miglustat en ALG hebben een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel. Omdat er maar één interventiegerelateerde ernstig ongunstig effect plaatsvond in de CIPA+miglustat-arm en geen in de ALG-arm, is het onzeker of er een klinisch relevante verschillen bestaan in de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. Verder vonden er ook zeer weinig stakers als gevolg van ongunstige effecten plaats in beide behandelarmen. Ondanks de onzekerheid vanwege het laag aantal events en stakers is het, aan de hand van de beschikbare gegevens, onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante verschillen bestaan in de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten. In de OLE werden geen belangrijke nieuwe ongunstige effecten gevonden.

3.2 Eindconclusie

CIPA+miglustat voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met de late-onset ziekte van Pompe (zure α -glucosidase [GAA] deficiëntie). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van ALG.

4 Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

n.v.t.

4.2 Nieuw advies

Er zijn geen klinisch relevante verschillen aangetoond tussen cipaglucosidase alfa (in combinatie met miglustat) en alglucosidase alfa, welke beide als enzymvervangende therapie kunnen worden toegepast bij late-onset ziekte van Pompe. Voor evidence-based aanbevelingen met betrekking tot het voorschrijven van alglucosidase alfa bij volwassenen met de ziekte van Pompe, raadpleeg de Europese richtlijnen voor start/stop behandeling met enzymtherapie (van der Ploeg et al., Eur J Neurol 2017). Dezelfde aanbevelingen kunnen ook gelden voor cipaglucosidase alfa.

Literatuur

1. EMA, Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): cipagluco­sidase alfa (Pombiliti®). 2022.
2. EMA, Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): miglustat (Opfolda®). 2009.
3. EMA, EPAR cipagluco­sidase alfa (Pombiliti®). 2023.
4. Overheid.nl. Staatscourant 2023, 8134. 2023; Available from: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2023-8134.html>.
5. www.ClinicalTrials.gov. 2024; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03911505?intr=Cipagluco­sidase%20Alfa&rank=1>.
6. Leslie, N. and L. Bailey, Pompe Disease, in GeneReviews((R)), M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
7. Schoser, B., et al., 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. Neuromuscul Disord, 2015. 25(8): p. 674-8.
8. RvVE., M. Pre- en neonatale sreeningen (PNS): De ziekten die de hielprik opspoot.; Available from: <https://www.pns.nl/hielprik/ziekten-die-hielprik-opspoot>.
9. van der Ploeg, A.T., et al., European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. Eur J Neurol, 2017. 24(6): p. 768-e31.
10. Zorginstituut Nederland. Advies - vergoed avalgluco­sidase alfa (Nexviadyme®) voor de behandeling van de ziekte van Pompe. 2024; Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/05/30/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-avalgluco­sidase-alfa-nexviadyme-voor-de-ziekte-van-pompe>.
11. Schoser, B., et al., Safety and efficacy of cipagluco­sidase alfa plus miglustat versus algluco­sidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2021. 20(12): p. 1027-1037.
12. EMA, EPAR Assessment cipagluco­sidase alfa (Pombiliti®). 2022.
13. Schoser, B., et al., 104-week efficacy and safety of cipagluco­sidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07). J Neurol, 2024. 271(5): p. 2810-2823.



Budgetimpactanalyse van cipaglucoosidase alfa (Pombiliti®) in combinatie met miglustat (Opfolda®) voor de behandeling van volwassenen met op latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (LOPD)

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische
geneesmiddelen (Pombiliti®)

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS (Opfolda®)

30

Colofon

Zaaknummer	2023046915
Volgnummer	2024012145
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	mw. I.J. Buiter
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Amicus Therapeutics

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	8
3	Budgetimpactanalyse	9
4	Conclusie	11
5	Referenties	12

1 Inleiding

In dit rapport worden toekomstige geneesmiddelen uitgaven geraamd die ontstaan als cipagluco­sidase alfa (CIPA; Pombiliti®) in combinatie met miglustat (Opfolda®) worden vergoed vanuit het basispakket van de zorgverzekering voor de behandeling van volwassenen met op latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (LOPD). CIPA betreft een intramuraal geneesmiddel. Miglustat is reeds opgenomen op lijst 1A (cluster: 0A16AXDO V) van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor een andere indicatie en in een andere dosering (100 mg), in zowel generieke varianten als een merkvariant (Zavesca®). Het betreft hier uitbreiding van de bijlage-2-voorwaarden. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoop­prijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiënten doelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Cipagluco­sidase alfa (CIPA; Pombiliti®) is een enzymvervangingstherapie (ERT) die op lange termijn wordt gebruikt in combinatie met de enzymstabilisator miglustat voor de behandeling van volwassenen met de *late-onset* ziekte van Pompe (zuur a-glucosidase [GAA]-deficiëntie) (LOPD).^[1]

Miglustat (Opfolda®) is geïndiceerd als een enzymstabilisator van CIPA voor langdurige enzymvervangende behandeling bij volwassenen met LOPD.^[2]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met de alglucosidase (ALG; Myozyme®). Dit is sinds de registratie in 2006 de standaardbehandeling voor de ziekte van Pompe.

Ten tijde van het schrijven van deze BIA is ook de beoordeling van avalglucosidase alfa (AVA; Nexviadyne®) recent afgerond (30-05-2024).^[3] Omdat zowel CIPA+miglustat als AVA een gelijke waarde hebben ten opzichte van ALG, wordt in deze BIA met beide nieuwe middelen rekening gehouden.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De ziekte van Pompe (PD) is een zeldzame aandoening, waarbij in Nederland jaarlijks één tot twee kinderen onder de leeftijd van ongeveer 1 jaar worden gediagnosticeerd en 5-7 oudere kinderen en volwassenen.^[4, 5] Het aantal prevalentie patiënten met PD dat ERT ontvangt, omvatte 143 patiënten in 2021 en kende over de periode 2012-2021 een gemiddelde toename van 2,89% per jaar onder invloed van zowel startende als stoppende patiënten.^[6] Dit wordt niet meegenomen in de berekening, omdat de beroepsgroep aangeeft dat er de laatste jaren geen sterke groei is geobserveerd van de totale aantallen patiënten die behandeld worden met enzymtherapie.^[5] Dit komt doordat er een afname van de populatie is door overlijden.

De ziekte kan worden onderverdeeld in twee vormen, afhankelijk van wanneer de ziekte zich ontwikkelt: infantiele ziekte van Pompe (IOPD) en LOPD. Bij IOPD ontwikkelt de ziekte zich in de eerste levensmaanden. Bij LOPD ontwikkelt de ziekte zich juist later in het leven.

In **tabel 1** worden de geschatte aantallen patiënten weergegeven die in aanmerking zullen komen voor zowel CIPA+miglustat als AVA. Voor deze BIA wordt rekening gehouden met de patiëntaantallen zoals berekend in de BIA van AVA. AVA is geregistreerd voor zowel LOPD-patiënten als IOPD-patiënten. CIPA+miglustat is echter alleen geregistreerd voor volwassen patiënten met LOPD. In deze BIA wordt dan ook alleen gefocust op volwassen patiënten met LOPD. Op basis van declaratiedata zijn er naar verwachting 118 patiënten met LOPD onder behandeling met ERT in jaar 1, 124 in jaar 2, en 126 in jaar 3.^[6] Uit een Nederlandse studie waarbij 102 patiënten met LOPD zijn geïncludeerd, bleken 84 patiënten volwassen te zijn.^[7] Een deel van de in totaal 102 patiënten met LOPD werden in deze studie geclassificeerd als childhood-onset (n=16). Dit is ook een vorm van LOPD, maar niet alle patiënten in deze groep waren 18 jaar of ouder. De mediane leeftijd van deze groep bedroeg namelijk 18,9 jaar. In deze BIA wordt daarom aangenomen dat 50% van deze groep patiënten ouder was dan 18 jaar. Dit komt neer op in totaal 92 (84 + 8) volwassen patiënten met LOPD. In deze BIA wordt daarom aangenomen dat 90% (92/102) van de patiënten met LOPD ouder zijn dan 18 jaar.

In de BIA van AVA wordt ervan uitgegaan dat ca. 10% van de LOPD-patiënten die momenteel behandeld worden met ALG zullen overstappen naar behandeling met AVA. Dit komt neer op ongeveer 12 patiënten per jaar. Het Zorginstituut heeft aan de beroepsgroep gevraagd hoeveel patiënten over zullen stappen als zowel AVA als CIPA+miglustat beschikbaar zouden komen. De beroepsgroep geeft aan dat er in het geval van het beschikbaar komen van beide middelen mogelijk meer patiënten over zullen stappen. De beroepsgroep geeft een schatting van 12-16 patiënten per jaar die over zullen stappen van ALG naar AVA of CIPA+miglustat (mede afhankelijk van wat logistiek mogelijk is). In deze BIA wordt er daarom van uitgegaan dat 15% van de LOPD patiënten over zullen stappen op één van de nieuwe behandelingen (AVA of CIPA+miglustat). De beroepsgroep zou dan de helft van de patiënten laten overstappen op AVA en de andere helft op CIPA+miglustat.

De beroepsgroep verwacht daarnaast dat de meeste, nieuw gediagnosticeerde LOPD-patiënten (ca. 7 patiënten per jaar) behandeld zullen worden met één van de nieuwere ERT's. De beroepsgroep schat hierbij de volgende verdeling: 45% CIPA+miglustat, 45% AVA en 10% ALG.

Het Zorginstituut neemt in deze BIA aan dat alle patiënten behandeld zullen blijven worden gedurende de gehele tijdshorizon van de BIA en rekent dus niet met stoppers.

Tabel 1: Geschatte aantal LOPD patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met CIPA+miglustat

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal LOPD-patiënten	118	124	126
Aantal volwassen LOPD-patiënten (90%)	106,2	111,6	113,4
Switch naar CIPA+miglustat of AVA (15%)	15,9	16,7	17,0
<i>Aantal patiënten op CIPA+miglustat</i>	8	8	9
<i>Aantal patiënten op AVA</i>	8	8	9
Rechtstreeks startende patiënten	7	7	7
<i>Aantal patiënten op CIPA+miglustat (45%)</i>	3	3	3
<i>Aantal patiënten op AVA (45%)</i>	3	3	3
<i>Aantal patiënten op ALG (10%)</i>	1	1	1
Continuering CIPA+miglustat	0	11	22
Continuering AVA	0	11	22
Totaal aantal patiënten dat CIPA+miglustat zal krijgen	11	22	34
Totaal aantal patiënten dat AVA in aanmerking zal krijgen	11	22	34

LOPD: late-onset ziekte van Pompe, ALG: *alglucosidase alfa*, AVA: *avalglucosidase alfa*, CIPA: *cipagluco-sidase alfa*, LOPD: late-onset ziekte van Pompe.

Indicatieverbreding

Er zijn momenteel twee klinische studies (ATB200-04 en ATB200-08) lopende om de veiligheid en werkzaamheid van CIPA vast te stellen bij kinderen met IOPD en kinderen met LOPD. In de toekomst is een indicatieverbreding naar de pediatrische populatie (IOPD en kinderen met LOPD) dus mogelijk.

2.2 Substitutie

CIPA+miglustat en AVA zullen ALG substitueren bij een deel van de patiënten.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Er is geen goed inzicht in het gemiddelde gewicht van patiënten met LOPD. In deze BIA wordt aangenomen dat patiënten met LOPD gemiddeld 78,3 kg wegen, wat gelijk is aan het gemiddelde gewicht van Nederlandse volwassenen.^[8]

Er wordt uitgegaan van volledige therapietrouw wat overeenkomt met 26 toedieningen per jaar voor zowel CIPA+miglustat en AVA. Verder wordt aangenomen dat patiënten die overstappen naar CIPA+miglustat of AVA dit halverwege het jaar doen.

CIPA+miglustat

CIPA is beschikbaar in flacons van 105 mg. De aanbevolen dosering is 20mg/kg eens in de twee weken middels intraveneuze toediening.^[1] Op basis van lichaamsgewicht van 78,3 kg, is per toediening 1566 mg (= 20mg/kg * 78,3 kg) nodig, wat neerkomt op afgerond 15 flacons per toediening (1566/105=14,9 wat naar boven wordt afgerond). Uitgaande van 26 toedieningen per jaar, komt dit neer op 390 flacons per jaar (= 15 * 26). De

apotheekinkoopprijs (AIP) van een flacon van 105 mg CIPA bedraagt €902,39. De kosten per patiënt per jaar bedragen hiermee €351.932,10 (€902,39 * 390 flacons).

Miglustat is beschikbaar in tabletten van 65 mg, welke geleverd worden in 4 tabletten per verpakking.^[2] De aanbevolen dosering van patiënten boven de 50 kg is 260 mg, 1 uur voorafgaand aan toediening van CIPA. Aangezien in deze BIA wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld 78,3 kg wegen, is 1 verpakking miglustat nodig per toediening. De AIP van een verpakking miglustat bedraagt €219,28. Met 26 toedieningen per jaar, bedragen de kosten per patiënt per jaar €5.701,28 (= €219,28 * 26 toedieningen).

In totaal kost een behandeling met CIPA+miglustat €357.633,38 per patiënt per jaar (= €351.932,10 + €5.701,28).

AVA

AVA is beschikbaar in flacons van 100 mg. Op basis van de SmPC is de aanbevolen dosering 20 mg/kg eens in de 2 weken intraveneus toegediend.^[9] Rekenend met een gemiddeld lichaamsgewicht van 78,3 kg, is per toediening 1500 mg nodig. Dit komt neer op 16 flacons per toediening (1566 mg / 100 mg = 15,7 wat wordt afgerond naar boven). Uitgaande van 26 toedieningen per jaar, komt dit neer op 416 flacons per jaar (= 16 flacons * 26 toedieningen). De AIP van een flacon van 100 mg AVA bedraagt €859,42. De kosten per patiënt per jaar bedragen €357.518,72 (= €859,42 * 416 flacons).

ALG

ALG is beschikbaar in flacons van 50 mg en de aanbevolen dosering is 20 mg/kg eens in de twee weken middels intraveneuze toediening.^[10] Op basis van een gemiddeld lichaamsgewicht van 78,3 kg, is per toediening 1566 mg nodig, wat neerkomt op 32 flacons per toediening (= 1500 mg / 50 mg). Uitgaande van 26 toedieningen per jaar, komt dit neer op 832 flacons per jaar (= 32 flacons * 26 toedieningen). De huidige AIP per flacon van 50 mg ALG bedraagt €429,71 (exact de helft van de prijs van AVA). De kosten per patiënt per jaar bedragen €357.518,72 (€429,71 * 832 flacons).

Tabel 2: Kosten per patiënt per jaar van CIPA, miglustat, AVA en ALG

	CIPA	Miglustat	AVA	ALG
Dosering per kg	20 mg	-	20 mg	20 mg
Totaal aantal mg benodigd per toediening	1566 mg	260 mg	1566 mg	1566 mg
Eenheden per flacon/verpakking	105 mg	4 keer 65 mg*	50 mg	100 mg
Aantal flacons/verpakkingen per toediening	15	1	16	32
Aantal flacons/verpakkingen per jaar**	390	26	416	832
Prijs per flacon/verpakking	€902,39	€219,28	€859,42	€429,71
Totale kosten per patiënt per jaar	€357.633,38 (€351.932,10 + €5.701,28)***		€ 357.518,72	€ 357.518,72

ALG: *alglucosidase alfa*, AVA: *avalglucosidase alfa*, CIPA: *cipaglucosidase alfa*

*Per verpakking miglustat zitten 4 tabletten van 65 mg. In totaal is er één verpakking per toediening nodig (4*65 mg = 260 mg).

**Berekend op een gemiddeld aantal toediening van 26 per jaar (= 1 toediening per 2 weken).

***De kosten van CIPA vallen binnen medisch specialistische zorg; de kosten van miglustat vallen binnen het GVS.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

§2.1

- Er zijn 118 patiënten met LOPD in jaar 1, 124 in jaar 2, en 126 in jaar 3. Hiervan is 90% volwassenen;
- Per jaar starten 6 nieuw gediagnosticeerde LOPD-patiënten met CIPA+miglustat of AVA, waarbij wordt uitgegaan van een gelijke verdeling tussen beide middelen;
- Per jaar switcht 15% van de patiënten die behandeld worden met ALG naar CIPA+miglustat of AVA;
- Patiënten die starten of overstappen doen dit gemiddeld halverwege het jaar, waardoor kosten in het eerste jaar voor de helft worden meegenomen;

§2.3

- Het gemiddelde gewicht van volwassen LOPD-patiënten is 78,3 kg;
- Volledige therapietrouw van 26 toedieningen per jaar.

3 Budgetimpactanalyse

In **tabel 3** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer CIPA+miglustat en AVA aan het bestaande behandelarsenaal voor patiënten met LOPD wordt toegevoegd. In de berekeningen zijn alleen geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van CIPA+miglustat aan het behandelarsenaal voor patiënten met LOPD

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
CIPA+miglustat			
Kosten			
startende patiënten	€ 1.966.984	€ 1.966.984	€ 2.145.800
continuerende patiënten	€ 0	€ 3.933.967	€ 7.867.934
totaal	€ 1.966.984	€ 5.900.951	€ 10.013.735
AVA			
Kosten			
startende patiënten	€ 1.966.353	€ 1.966.353	€ 2.145.112
continuerende patiënten	€ 0	€ 3.932.706	€ 7.865.412
totaal	€ 1.966.353	€ 5.899.059	€ 10.010.524
ALG (substitutie)			
Kosten			
(door)behandelde patiënten*	€ 3.932.706	€ 3.932.706	€ 4.290.225
continuerende patiënten*	€ 0	€ 7.865.412	€ 15.730.824
totaal	€ 3.932.706	€ 11.798.118	€ 20.021.048
Budgetimpact	€ 631	€ 1.892	€ 3.210

ALG: *alglucosidase alfa*, AVA: *avalglucosidase alfa*, CIPA: *cipaglucozidase alfa*

*Patiënten die (door)behandeld zouden zijn met ALG indien deze niet over zouden stappen naar behandeling met CIPA+miglustat of AVA na vergoeding van deze middelen. Hier worden de kosten van ALG berekend die gesubstitueerd worden.

In **tabel 4** worden de kosten uitgesplitst naar medisch specialistische zorg en GVS. Zoals eerder vermeld valt CIPA binnen de medisch specialistische zorg (intramuraal), net als AVA en ALG. De kosten van miglustat vallen binnen het GVS (extramuraal).

Tabel 4: Uitsplitsing van de kosten naar medische specialistische zorg en GVS

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Medisch specialistische zorg			
CIPA	€ 1.935.627	€ 5.806.880	€ 9.854.099
AVA	€ 1.966.353	€ 5.899.059	€ 10.010.524
ALG (substitutie)	€ 3.932.706	€ 11.798.118	€ 20.021.048
Budgetimpact	-€ 30.726	-€ 92.179	-€ 156.425
GVS			

Miglustat*	€ 31.357	€ 94.071	€ 159.636
------------	----------	----------	-----------

ALG: *alglucosidase alfa*, AVA: *avalglucosidase alfa*, CIPA: *cipaglucosidase alfa*

*Dit is tevens ook de budgetimpact voor het GVS

In lijn met de BIA van AVA, worden ook hier twee scenarioanalyses toegevoegd waarin een lagere prijs voor ALG gehanteerd wordt. Het patent van ALG is namelijk reeds verlopen. Indien er biosimilars van ALG op de markt komen dan zou de prijs daarvan waarschijnlijk lager zijn dan de prijs die in deze BIA gehanteerd is voor behandeling met ALG. Uit de literatuur is op te maken dat de prijs van een biosimilaar gemiddeld 20% tot 80% lager is dan het merkgeneesmiddel.^[11] Deze twee uitersten zijn in scenarioanalyses gebruikt om de fictieve prijs van ALG te verlagen. In **tabel 5** wordt de budgetimpact weergegeven van deze twee scenario's, waarbij de prijs van een biosimilaar van ALG 20% en 80% lager is dan de prijs van het merkgeneesmiddel.

Tabel 5: scenario's met een lagere prijs van ALG

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Scenario 1: prijs van ALG 20% lager			
CIPA+miglustat	€ 1.966.984	€ 5.900.951	€ 10.013.735
AVA	€ 1.966.353	€ 5.899.059	€ 10.010.524
ALG (substitutie)	€ 3.146.165	€ 9.438.494	€ 16.016.839
Budgetimpact	€ 787.172	€ 2.361.515	€ 4.007.420
Scenario 2: prijs van ALG 80% lager			
CIPA+miglustat	€ 1.966.984	€ 5.900.951	€ 10.013.735
AVA	€ 1.966.353	€ 5.899.059	€ 10.010.524
ALG (substitutie)	€ 786.541	€ 2.359.624	€ 4.004.210
Budgetimpact	€ 3.146.795	€ 9.440.386	€ 16.020.049

ALG: *alglucosidase alfa*, AVA: *avalglucosidase alfa*, CIPA: *cipaglucosidase alfa*

4 Conclusie

Na 3 jaar zullen in totaal 34 volwassen LOPD-patiënten behandeld worden met CIPA+miglustat. De kosten per patiënt per jaar voor CIPA+miglustat bedragen €357.633, en €357.519 voor AVA en ALG. De totale macrokosten van CIPA+miglustat bedragen €10 miljoen in het derde jaar. Dit is vergelijkbaar met wat er voor AVA verwacht wordt. De totale budgetimpact van CIPA+miglustat bedraagt €3.210 in jaar 3. Hiervan is er sprake van meerkosten van €159.636 binnen het GVS en een besparing van €156.425 binnen de medisch specialistische zorg.

In lijn met de BIA van AVA, zijn er twee scenarioanalyses doorgerekend waarbij een lagere prijs voor ALG is aangenomen. Indien de prijs van ALG met 20% daalt, dan bedraagt de budgetimpact €4 miljoen in jaar 3; wanneer de prijs van ALG met 80% daalt, dan bedraagt de budgetimpact in jaar 3 €16 miljoen.

5 Referenties

1. EMA. SmPC cipagluco­sidase alfa (Pombiliti) 2023.
2. EMA. SmPC miglustat (Opfolda) 2023.
3. ZIN (2024). Advies - vergoed avagluco­sidase alfa (Nexviadyme®) voor de behandeling van de ziekte van Pompe. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/05/30/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-avalglucosidase-alfa-nexviadyme-voor-de-ziekte-van-pompe>.
4. Erasmus Medisch Centrum. Ziekte van Pompe 2023.
5. Expertisecentrum Erasmus MC – Pompe Centrum. Reactie op consultatie concept rapport avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) 2024.
6. GIP databank. Stofwisselingsstoornissen 2023.
7. Ditters IAM, van der Beek N, Brusse E, et al. Home-based enzyme replacement therapy in children and adults with Pompe disease; a prospective study. Orphanet J Rare Dis 2023; 18: 108.
8. CBS. Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981 2023.
9. EMA. SmPC avalglucosidase alfa (Nexviadyme) 2022.
10. EMA. SmPC alglucosidase alfa (Myozyme) 2009.
11. Bogin (jaartal onbekend). FAQ's (Frequently Asked Questions). from <https://www.bogin.nl/faq>.