

Farmacotherapeutisch rapport alglucosidase- α (Myozyme®) bij de indicatie de ziekte van Pompe

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel alglucosidase- α (Myozyme®) poeder voor concentraat voor oplossing. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is niet vergeleken met een ander geneesmiddel omdat dit niet beschikbaar is. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

- Bij de infantiel verworven vorm van de ziekte van Pompe is behandeling met alglucosidase werkzaam en effectief gebleken.
- Bij de laat verworven vorm is wel werkzaamheid aangetoond maar om de effectiviteit te beoordelen zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.
- Bijwerkingen die voorkomen zijn meestal gerelateerd aan de aandoening zelf of aan de intraveneuze toediening. Alglucosidase lijkt goed te worden verdragen.
- Gezien het zeldzame voorkomen van de aandoening is de ervaring met de behandeling met alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe beperkt.
- Alglucosidase alfa is breed toepasbaar bij patiënten met de ziekte van Pompe.
- De behandeling met alglucosidase betreft een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 4 uur per 2 weken.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van de ziekte van Pompe heeft alglucosidase- α een therapeutische meerwaarde op grond van eerst beschikbaar geneesmiddel voor deze aandoening.

2. Inleiding

Alglucosidase- α

<i>Geneesmiddel</i>	Alglucosidase- α
<i>Samenstelling</i>	50 mg alglucosidase
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe. De voordelen van alglucosidase- α voor patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe zijn nog niet vastgesteld.
<i>Dosering</i>	20 mg/kg lichaamsgewicht, eens in de 2 weken.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Verondersteld wordt dat alglucosidase- α de lysosomale GAA-activiteit herstelt door vervanging van het bij patiënten deficiënte lysosomale eiwit zure α -glucosidase, waardoor stapeling van glycogeen geremd wordt of voorkomen. Dit heeft tot gevolg dat de functie van hart- en skeletspieren gestabiliseerd of hersteld wordt.
<i>Bijzonderheden</i>	Alglucosidase is een geregistreerd weesgeneesmiddel voor een zeldzame ziekte, dat intramuraal gebruikt zal worden.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De ziekte van Pompe is een zeldzame, progressieve en fatale metabole spierziekte. De incidentie wordt geschat op 1 op de 40.000 geboren. In Nederland zijn op dit moment ongeveer 100 patiënten bekend die aan deze ziekte leiden, het merendeel is ouder dan 18 jaar. De ziekte van Pompe behoort tot de lysosomale stapelingsziekten, omdat de ziekte wordt veroorzaakt door een tekort aan natuurlijk voorkomend lysosomale hydrolase, zure α -glucosidase (GAA) dat lysosomaal glycogeen afbreekt tot glucose. Een tekort aan dit enzym leidt tot de opeenhoping van glycogeen in verschillende weefsels, vooral hart-, ademhalings-, en skeletspieren. Dit heeft de ontwikkeling van hypertrofe cardiomyopathie en progressieve spierzwakte tot gevolg. Andere namen voor de ziekte van Pompe zijn glycogeenstapelingsziekte type II (GSD-II), zure maltasedeficiëntie (AMD) en glycogenose type II.

De klinische presentatie van de ziekte van Pompe kan beschreven worden als een spectrum dat varieert van een snel voortschrijdende infantiel-verworven vorm, waarbij de symptomen van de ziekte zich meestal in het eerste levensjaar voordoen. Deze vroege vorm van de ziekte wordt gekarakteriseerd door een omvangrijke afzetting van glycogeen in de hart- en skeletspieren, dat altijd resulteert in een snel voortschrijdende cardiomyopathie, algemene spierzwakte en hypotonie. De motorische ontwikkeling komt in de meeste gevallen volledig tot stilstand; ontwikkelingspeilers die mogelijk behaald zijn raken weer verloren. De levensverwachting is bij deze infantiel-verworven vorm zeer kort. Overlijden is meestal het gevolg van hartfalen en/of ademhalingsinsufficiëntie voordat de leeftijd van één jaar bereikt is. In een retrospectief onderzoek van het natuurlijk beloop bij patiënten met de vroege vorm van ziekte van Pompe (n=168), manifesteerden de eerste symptomen zich gemiddeld op de leeftijd van 2 maanden, de gemiddelde overlijdensleeftijd was 9 maanden. Kaplan-Meier overlevingsfrequenties na 12, 24 en 36 maanden waren respectievelijk 26%, 9% en 7%.

Er is een atypische vorm van infantiel-verworven ziekte van Pompe beschreven, die zich langzamer ontwikkelt, en die gekarakteriseerd wordt door minder ernstige cardiomyopathie en daardoor een langere overleving.

De laat-verworven vorm van de ziekte van Pompe manifesteert zich bij zuigelingen, jongeren, adolescenten of volwassenen en schrijdt aanzienlijk minder snel voort dan de vroege vorm. Bij deze laat-verworven vorm is gewoonlijk voldoende residuele GAA-activiteit aanwezig om de ontwikkeling van cardiomyopathie te voorkomen, hoewel bij ongeveer 4% van de patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe melding is gemaakt van enige hartaandoeningen. Patiënten met de late vorm van ziekte van Pompe vertonen progressieve myopathie hoofdzakelijk van de proximale spieren in de bekken- en schoudergordel met wisselende betrokkenheid van de ademhaling, die uiteindelijk tot verregaande invaliditeit en/of beademing kan leiden. Het verloop van de ziekte is erg variabel en niet voorspelbaar, sommige patiënten vertonen een snelle achteruitgang van de functie van de skelet of ademhalingsspieren die tot bewegingsverlies of respiratoire insufficiëntie leidt, terwijl anderen minder snel achteruit gaan. Bij weer een andere groep houdt de progressie van de betrokkenheid van de skelet en ademhalingsspieren ongelijke tred.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er is op dit moment geen causale farmacologische behandeling voor de ziekte van Pompe beschikbaar. De behandeling bestaat uit symptomatische ondersteunende maatregelen zoals (nachtelijke) neuskapbeademing of beademing via een tracheaanule bij zwakte van de ademhalingsspieren, mobiliteitsondersteunende maatregelen, operatieve correcties in het geval van scoliose of spitsvoeten en dieetmaatregelen in het geval van ernstig gewichtsverlies.

3.c. Methodiek van beoordeling

De therapeutische waarde van alglucosidase is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Op de invloed op de kwaliteit van leven wordt alleen ingegaan indien daar specifiek onderzoek naar is gedaan. Dit is echter niet het geval en blijft daarom buiten beschouwing.

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in 'peer reviewed'

tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 17 juli 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: <*Pompe*> OR <*glycogen storage disease type II*> AND <*glucosidase*> waarbij gelimiteerd is voor klinische studies bij de mens. Dit leidde niet tot aanvullende artikelen ten opzichte van het dossier die voor de beoordeling van belang zijn.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van alglucosidase- α is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a Werkzaamheid en effectiviteit

Criteria.

Aangezien de ziekte van Pompe bij onbehandelde patiënten altijd progressief verloopt wordt zowel stabilisatie als verbetering van de symptomen aangemerkt als werkzaamheidsparameter.

Ziekte van Pompe, de infantiele vorm bij baby's jonger dan 6 maanden.

Dit onderzoek (Protocol 1602, zie tabel 1) is opgezet om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen te evalueren bij een gerandomiseerde toediening van alglucosidase- α in een dosering van 20 mg/kg of 40 mg/kg per twee weken bij patiënten van 6 maanden of jonger met de infantiele vorm van de ziekte van Pompe.

Werkzaamheidsparameters zijn bekend na 52 weken behandeling, overlevingsgegevens hebben betrekking op de leeftijd van 18 maanden en de gegevens over de veiligheid hebben betrekking op een therapieduur van 106 weken.

Het *primaire* eindpunt voor de werkzaamheid was overleving. Gekeken werd naar het relatieve aantal patiënten, dat op een leeftijd van 18 maanden nog in leven was zonder ondersteunende invasieve beademing in vergelijking met een onbehandelde historische controlegroep.

De *secundaire* eindpunten voor de werkzaamheid waren: overleving zonder enige vorm van beademing, de linkerventrikelmassa-index in vergelijking met de start van de behandeling en groei ten opzichte van de start van de behandeling.

De *tertiaire* eindpunten voor de werkzaamheid waren: het relatieve aantal patiënten met hartfalen, motorische ontwikkeling bepaald met de Alberta Infant Motor Scale (AIMS), de cognitieve functie bepaald met de Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II), motorische functie bepaald met de Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) en Pompe PEDI, olisaccharidgehalte (Hex4) in plasma en urine en het aantal dagen beademing per patiënt.

Conclusie: Studie AGLU 1602 uitgevoerd bij kinderen jonger dan 6 maanden met de ernstige vorm van de ziekte beschrijft bij 18 patiënten die gedurende 52 weken worden behandeld een langere overleving hebben. 83,3 % overleeft zonder dat invasieve beademing nodig is; in de onbehandelde controle groep (retrospectief) is dit 1,9 %. Dit onderzoek laat ook vermindering van hartvergroting met gemiddeld 58% zien bij alle patiënten. Ook is er bij deze groep een verbetering van de spierfunctie geconstateerd; 72% van de patiënten van vertoonden een betere motoriek ten opzichte van de studieaanvang.

Tabel 1. Protocol 1602

Studie, duur	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>	<p-waarde>
Protocol 1602 106 maanden multicenter studie.	Alglucosidase- α 20 of 40 mg/kg/2 weken	18	Op de leeftijd van 18 maanden alle ptn nog in leven. 3 met invasieve beademing. Overleving: 83,3 %. Bij de onbehandelde populatie was dat: 1,9% .	<0.0001
			3 ptn. kregen gedeeltelijke beademing. Bij alle ptn. werd afname van de linkerventrikelmassa gezien met gemiddeld 57,7%.	

			Bij 13 ptn. (72,7%) werd een verbetering van de motoriek gezien tov. geen ontwikkeling of achteruitgang van de motoriek bij geen behandeling. 94,4% vertoonde klinisch motorische functieverbetering gemeten met de Pompe-PEDI vragenlijst. Bij 14 van 15 ptn. werd na 52 weken een verlaging van de Hex4 gezien in de urine.	
			Er werden geen belangrijke verschillen gezien tussen de groep die met 20 mg/kg of 40 mg/kg werd behandeld.	

Ziekte van Pompe, de infantiele vorm in gevorderd stadium.

Dit onderzoek (Protocol 1702, zie tabel 2) is opgezet om de werkzaamheid, veiligheid en farmacologische eigenschappen te evalueren bij patiënten met de infantiele vorm van ziekte van Pompe met een leeftijd vanaf 6 tot en met 36 maanden.

Het *primaire* eindpunt voor de werkzaamheid was overleving in vergelijking met de historische onbehandelde controlegroep.

De *secundaire* eindpunten waren: effect op de longfunctie (gedefinieerd als beademingsbehoefte), linkerventrikelmassa-index ten opzichte van de start van de studie en de motorische ontwikkeling gemeten met de AIMS en de PDMS-2.

Tertiaire eindpunten waren: cognitieve functie bepaald met de BSID-II, groei ten opzichte van de start van de behandeling, motorische functie bepaald met de PEDI en Pompe-PEDI.

Conclusie: Studie AGLU 1702 uitgevoerd bij kinderen ouder dan 6 maanden en jonger dan 36 maanden, met een ver gevorderd stadium van de ziekte van Pompe toont aan dat er een langere overleving is van de onderzoeksgroep ten opzichte van de historische controlegroep, namelijk 73% ten opzichte van 37,5%. Tevens was bij 5 van 9 patiënten die geen beademing bij aanvang van de studie nodig hadden, na 52 weken ook geen beademing nodig. Bij 87% van de patiënten werd vermindering van de hartgrootte gezien. Een verbetering van de spierfunctie was bij 40% van de patiënten meetbaar.

Tabel 2. Protocol 1702

Studie, duur	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>	<p-waarde>
Protocol 1702 52 weken	Alglucosidase- α 20 mg/kg/ 2 weken tot 40 mg/kg/2 weken.	N=15 op t=52 weken	11 van de 15 ptn zijn nog in leven (73%). Bij de onbehandelde groep is de overleving: 37,5%	0.018
			10 ptn hadden bij start van de behandeling geen invasieve beademing, tov. van 5 na 52 weken behandeling. Van de 5 die bij aanvang beademing gebruikte is 1 pt. Overleden in week 52. Bij 87% leidde behandeling tot afname van de hypertrofische cardiomyopathie met gemiddeld 43 % op week 26 en 48 % op week 52.	
			6 (40%) vertoonde een meetbare verbetering van de motoriek. Alle ptn vertoonden vooruitgang op de mentale ontwikkelingschaal.	

Ziekte van Pompe, de laat-verworven vorm op de leeftijd van 5-18 jaar.

Deze studie (Protocol 2804, zie tabel 3) loopt nog bij patiënten met de late vorm van de ziekte. Eindpunten waarop de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek wordt beoordeeld zijn: longfunctie (FVC in liggende en zittende houding), spierkracht van de hand gemeten met de MRC score (Medical Research Counsel) en spierkracht gemeten met een dynamometer (hand hald dynamometrie (HHD)); spierfunctie gemeten met 6 minuten looptest, 10 meter looptest en tijd die nodig is om vanuit rugligging op te staan. Ook wordt de Energy Expenditure Index gemeten. Over de eerste 50 weken heeft een evaluatie plaatsgevonden bij 12, 26, 38 en 50 weken.

Conclusie: Studie 2804 bij 5 patiënten met de laat-verworven vorm van de ziekte laat na 50 weken behandeling bij patiënten van 5-18 jaar zien dat er bij 3 patiënten met verminderde longfunctie een verbetering gezien. Er werd geen verandering gezien van spierkracht, wel verbetering van spierfunctie gedefinieerd als tijd die nodig is om op te staan en de 6 minuten looptest.

Tabel 3. Protocol 2804; laat-verworven

Studie, duur	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>	<p-waarde>
Protocol 2804, 26 weken met verlenging met modules van 24 weken	Alglucosidase-α 20 mg/kg/ 2 weken.	N=5	Toename van longfunctie bij de hele groep, zowel in zittende als liggende houding, ook na correctie. Het verschil tussen liggende en zittende capaciteit nam niet verder toe.	P=0,005 (zit) p=0,007 (lig) P=0,043 (tov voorspeld)
			Er werd geen verandering in spierkracht gemeten. Wel werd een verbetering gezien van de 6 minuten loopafstand en opstandsnelheid. In de 10 meter looptest werden geen veranderingen gemeten.	

Een andere multicenter studie die nog loopt betreft protocol 2704, een placebo gecontroleerde studie bij kinderen en volwassenen van 8 jaar en ouder. In Rotterdam worden 22 patiënten behandeld.

Discussie:

Bij de infantiele vorm van de ziekte van Pompe komt duidelijk naar voren dat behandeling met alglucosidase de overleving verlengt en de noodzaak tot beademing vermindert. Ook heeft behandeling bij deze groep een verbetering van hypertrofische cardiomyopathie tot gevolg. Symptomen van hartfalen kunnen voorkomen worden of helemaal verdwijnen. Verbetering van de motorische ontwikkeling wordt geconstateerd bij deze behandelpopulatie. Bij start van de behandeling in een vroeg stadium worden betere resultaten gezien dan wanneer irreversibele schade is opgetreden. Dit blijkt uit het verschil bij kinderen jonger dan 6 maanden en kinderen tussen de 6 en 36 maanden. Bij volledige paralyse en ademhalingsinsufficiëntie lijkt het proces onomkeerbaar.

Uitgaande van de gunstige resultaten bij de ernstige aangedane populatie wordt verondersteld dat bij enzymvervangende therapie bij patiënten met lichtere vormen van de ziekte van Pompe een verbetering van de symptomen kan worden aangetoond. Een verbetering van spierkracht en functie werd gezien en ook stabilisatie tot lichte verbetering van de longfunctie. Grotere studies zijn nog gaande. De studieresultaten wijzen erop dat in een tijdsbestek van 1-2 jaar achteruitgang van spierkracht en longfunctie aantoonbaar is. Het lijkt raadzaam om bij oudere patiënten niet te wachten tot zeer ernstige spierschade is opgetreden.

Bij patiënten met de laat-verworven vorm is effectiviteit nog onvoldoende aangetoond. Resultaten bij de laat-verworven vorm van de ziekte van Pompe zijn niet op primaire eindpunten beoordeeld. Er wordt wel verbetering van de longcapaciteit gezien en verbetering van de 6 minuten loopafstand. Er zijn geen duidelijke voorspellende 'markers' of factoren om het succes van behandeling bij patiënten met de laat-verworven vorm te definiëren. In totaal betreft dit wel het merendeel van de te verwachte behandelpopulatie. Gezien het heterogene voorkomen van de ziekte van Pompe juist bij deze subpopulatie en het verschil in beloop van de ziekte is het voor het evalueren van de behandeling van belang om behandelcriteria duidelijk te definiëren en ook eindpunten te definiëren om de behandeling zo goed mogelijk te evalueren.

Alleen de 20 mg/kg dosering is geregistreerd omdat bij 40 mg/kg meer antilichaamreacties optreden en meer aan de infusie gerelateerde reacties.

Conclusie:

Bij de infantiel verworven vorm van de ziekte van Pompe is behandeling met alglucosidase werkzaam en effectief gebleken.

Bij de laat verworven vorm is wel werkzaamheid aangetoond maar om de effectiviteit te beoordelen zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

4.b. Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen die tijdens twee klinische onderzoeken zijn gerapporteerd werden verkregen bij 39 patiënten met de infantiel verworven ziekte van Pompe. Deze patiënten zijn 76 weken behandeld met alglucosidase- α . Behandeling met enzymvervangende therapie met alglucosidase alfa wordt in het algemeen goed verdragen. Bijwerkingen die het vaakst optreden zijn gerelateerd aan de aandoening. De bijwerkingen die optraden waren mild van aard en hebben geen of met grote onwaarschijnlijkheid een relatie met het geneesmiddel. Er zijn geen ernstige bijwerkingen opgetreden die gerelateerd waren aan de behandeling met alglucosidase. Bij overlijden van een patiënt trad dit op als gevolg van het optreden van symptomen van de ziekte van Pompe en niet als gevolg van behandeling met alglucosidase.

De meest gemelde bijwerkingen zijn koorts, pijn in de bovenbuik, hoofdpijn, keelpijn en sinusitis. Bij 39% van de patiënten traden infusie geassocieerde reacties op. Wanneer op de infusiedag een infectie aanwezig is, zoals pneumonie of griep, blijken patiënten een grotere kans te hebben op infusie geassocieerde reacties. Ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen waren urticaria, rhonchi, tachycardie, verlaagde zuurstofsaturatie, bronchospasmen, tachypneu, periorbitaal oedeem en hypertensie.

Bij behandeling van patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe zijn bijwerkingen gerapporteerd in 3 verschillende onderzoeken. Bij 2 van de 9 patiënten trad verhoogde hartslag, hypertensie, hoofdpijn, perifere koudheid, paresthesie, flushing, lokale infusiereacties, verhoogde bloeddruk en duizeligheid op. De bijwerkingen waren mild van aard en zijn beoordeeld als infusiegerelateerde bijwerkingen.

Tijdens de behandeling met alglucosidase ontwikkelden zich antistoffen bij 89-95% van de patiënten met de infantiele vorm (studie AGLU 1602 en 1702). Bij 1 patiënt werden neutraliserende antistoffen aangetroffen. Bij vijf van de vijf patiënten met de laat verworven vorm van de ziekte ontwikkelden zich IgG antistoffen tegen alglucosidase (AGLU 2804).

Discussie:

Gezien de zeldzaamheid van de ziekte zijn gegevens over de veiligheidsaspecten van behandeling met alglucosidase beperkt. Er zijn geen gegevens over lange termijn onderhoudsbehandeling en gegevens over toepassing bij verminderde lever- of nierfunctie ontbreken.

Conclusie:

Bijwerkingen die voorkomen zijn meestal gerelateerd aan de aandoening zelf of aan de intraveneuze toediening. Alglucosidase lijkt goed te worden verdragen.

4.c. Ervaring

De ziekte van Pompe is een zeldzame aandoening. Wereldwijd worden op dit moment 280 patiënten behandeld met alglucosidase alfa. Van deze patiënten zijn er in de laatste 7 jaar 45 in Rotterdam gestart met de behandeling, hiervan betreft de ziekte in 37 gevallen de laat-verworven variant. Van de 45 patiënten hebben 38 de Nederlandse nationaliteit. Hiervan hebben 6 patiënten de klassieke infantiele vorm van de ziekte van Pompe. De ziekte van Pompe komt relatief veel voor in Nederland. Daardoor heeft het Erasmus MC internationaal gezien de meeste ervaring met enzymtherapie bij deze aandoening.

Conclusie:

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

4.d. Toepasbaarheid

Gegevens over veiligheid en werkzaamheid van alglucosidase zijn voornamelijk geëvalueerd bij patiënten variërend van baby tot adolescent. Er zijn geen specifieke gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Alglucosidase mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en tijdens de lactatie tenzij beslist noodzakelijk.

Conclusie:

Alglucosidase alfa is breed toepasbaar bij patiënten met de ziekte van Pompe.

4.f. Gebruiksgemak

De behandeling met alglucosidase betreft een intraveneuze infusie die onder toezicht van een specialist op het gebied van ernstige stofwisselingsziekte wordt toegepast. Het infuus moet opeend worden toegediend. Aanbevolen wordt om het infuus te starten met een aanvangssnelheid van 1 mg/kg/uur. Wanneer infusie gerelateerde reacties uitblijven, kan de snelheid elke 30 minuten worden opgehoogd met 2 mg/kg/uur, tot een maximum snelheid van 7 mg/kg/uur is bereikt.

Conclusie:

De behandeling met alglucosidase betreft een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 4 uur per 2 weken.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Er zijn naar schatting 100 patiënten met de ziekte van Pompe in Nederland. Ruim 80 patiënten zijn inmiddels verwezen naar het Erasmus MC. Hiervan heeft het merendeel aangegeven graag in aanmerking te komen voor behandeling met alglucosidase alfa. Deze groep vertoont een grote variatie in leeftijd en ziekte-ernst en valt als groep in zijn geheel qua ziektepresentatie onder de laat-verworven vorm van de ziekte.

Op dit moment gebruiken 38 patiënten alglucosidase- α . Er zijn 45 onbehandelde patiënten die geleidelijk instromen in het behandelprogramma, 20 hiervan hebben zodanige symptomen of progressie van symptomen dat de behoefte aan behandeling groot is. Wanneer in 2006 maximaal 40 patiënten het geneesmiddel ontvangen zijn de kosten voor het eerste jaar geschat op 5-7 miljoen euro. De uiteindelijke kosten die gemaakt worden wanneer alle patiënten die daarvoor in aanmerking kunnen komen behandeld worden geschat op 30 miljoen euro per jaar.

Voor de kostenprognose zie de bijlage.

5.b. Bijzonderheden

Alglucosidase- α is geregistreerd als weesgeneesmiddel. De beoordeling vindt plaats het kader van de beleidsregel voor weesgeneesmiddelen.

De CHMP heeft verzocht nadere onderzoek te doen naar prognostische factoren die een goeds respons op de behandeling met alglucosidase- α kunnen voorspellen.

6. Door de indiener aangegeven waarde van alglucosidase- α

6.a. Claim van de indiener

Op basis van eerst beschikbare middel voor een zeldzame ziekte is er sprake van een therapeutische meerwaarde van alglucosidase bij de behandeling van de ziekte van Pompe. De fabrikant meent dat alglucosidase alfa verstrekt dient te worden aan alle patiënten met een bewezen ziekte van Pompe, waarvan het expertise centrum, in dit geval het ErasmusMC, meent dat behandeling met alglucosidase alfa aangewezen is.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de indiener

Op basis van eerst beschikbare middel voor een zeldzame ziekte is er sprake van een therapeutische meerwaarde van alglucosidase bij de behandeling van de ziekte van Pompe.

7. CFH-advies

7.a. Achtergrond

Alglucosidase is het eerste geneesmiddel dat gebruikt kan worden bij de ziekte van Pompe.

Voor de ziekte van Pompe is enzymvervangingstherapie met alglucosidase als onderhoudstherapie bij de meeste patiënten werkzaam gebleken. Het geneesmiddel wordt goed verdragen. Bij patiënten met de laat-verworven vorm is effectiviteit op harde eindpunten nog onvoldoende aangetoond. Bij patiënten met de infantiel verworven vorm is wel effectiviteit aangetoond.

7.b. CFH Advies

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.

8. Literatuur

- 1B-1 registratie tekst alglucosidase alfa
- EPAR rapport alglucosidase
- Kostenprognose (bijlage)

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 juli 2006.

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

Kostenprognose gebruik alglucosidase-alfa (Myozyme®)

1. Inleiding

CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor alglucosidase-alfa (Myozyme®) in 2007. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntengroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische waarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

De indicatie waarvoor de CFH een therapeutische waarde voor alglucosidase-alfa ziet bestaat uit de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe.

2.2 Aantal Patiënten

Vanwege de gecentraliseerde behandeling van de ziekte van Pompe in Nederland is door het Erasmus MC goed te schatten welk aantal patiënten in Nederland de ziekte van Pompe hebben. Volgens het Erasmus MC en de Vereniging Spierziekte Nederland (VSN) bedraagt dit aantal bijna 100. Het grootste deel hiervan betreft patiënten ouder dan 18 jaar. Op dit moment gebruiken 38 Nederlandse patiënten alglucosidase-alfa. Volgens het Erasmus MC zijn er nog 20 patiënten die dringend behoefte hebben aan behandeling met alglucosidase-alfa. Potentieel zal uiteindelijk 90% van alle patiënten waarbij de ziekte van Pompe is vastgesteld met alglucosidase-alfa behandeld worden.

Per jaar worden er volgens het Erasmus MC circa 4-5 baby's met de ziekte van Pompe geboren waarvan 2-3 de vroege (early-onset) vorm van de ziekte hebben en 2-4 de late vorm (late onset).

Het Erasmus MC geeft in het dossier niet exact aan welk gedeelte van de patiënten de vroege- dan wel late vorm van de ziekte van Pompe hebben. Uit een figuur waarin van 36 behandelde patiënten de leeftijd tijdens de start van de enzymtherapie wordt weergegeven blijkt dat bij 7 patiënten de behandeling vóór het eerste levensjaar werd gestart. Deze patiënten worden in deze prognose gerekend tot de groep patiënten met de vroege vorm van de ziekte van Pompe. Bij de overige 19 patiënten werd na het eerste levensjaar met de behandeling met alglucosidase-alfa gestart.

In totaal worden er momenteel circa 7 bestaande patiënten met de vroege vorm van de ziekte van Pompe met alglucosidase-alfa behandeld. Wanneer wordt aangenomen dat hier de komende twee jaar nog 5 patiënten bijkomen, bedraagt het aantal patiënten dat voor de vroege vorm van de ziekte van Pompe wordt behandeld ongeveer 12.

Voor de late vorm van de ziekte van Pompe bedraagt het aantal patiënten dan ongeveer 80.

2.3 Kosten van het geneesmiddel

1 flacon van 20 ml alglucosidase-alfa met 50 mg alglucosidase-alfa kost € 525,- Per mg bedragen de kosten € 10,50. Voor een gemiddelde patiënt met de vroege vorm van de ziekte van Pompe bedragen de kosten per jaar ongeveer € 38.220,-. Voor een gemiddelde patiënt met de late vorm van de ziekte van Pompe bedragen deze kosten circa € 382.200,-

Hierbij wordt uitgegaan van een dosering van 20 mg/kg per twee weken en een gemiddeld lichaamsgewicht van 7 kg voor de patiënten met de vroege vorm van de ziekte van Pompe en 70 kg voor de patiënten met de late vorm van de ziekte. In de praktijk komen ook hogere doseringen van alglucosidase-alfa voor waardoor het daadwerkelijke gebruik in de praktijk hoger kan uitvallen.

3. Kostenprognose

Met het potentiële gebruik van alglucosidase-alfa bij de ongeveer 12 patiënten met de vroege vorm van de ziekte van Pompe is circa € 458.600,- gemoeid. Voor de ongeveer 80 patiënten met de late vorm van de ziekte bedragen de potentiële kosten per jaar circa € 30.567.000,-.

In deze prognose zitten een tweetal vrij onzekere aannames verwerkt. Allereerst wordt er van een gemiddelde dosering van 20 mg per 2 weken uitgegaan terwijl in de praktijk ook hogere doseringen voorkomen. Ten tweede wordt er van uitgegaan dat circa 90% van alle patiënten met de late vorm van de ziekte van Pompe ook daadwerkelijk het gehele jaar met alglucosidase-alfa behandeld zullen worden. Het is echter waarschijnlijk dat een gedeelte van deze patiënten vanwege therapiefalen de behandeling eerder zal staken.

4. Referenties

1. EPAR Alglucosidase- α Myozyme® EMEA 2006

Vraagstelling doelmatigheidstoets alglucosidase-alpha (Myozym™) bij de ziekte van Pompe

1. Inleiding

Het CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen van alglucosidase-alpha (Myozyme™). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van alglucosidase-alpha, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch (FE) onderzoek. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor alglucosidase-alpha is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van alglucosidase-alpha in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven. De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de uitkomsten van het doelmatigheidsonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische meerwaarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van alglucosidase-alpha in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen te komen.

De CFH is zich bewust van het feit dat dit de eerste keer is dat een vraagstelling doelmatigheidstoets voor een weesgeneesmiddel wordt beoordeeld. In de beoordeling van deze vraagstelling doelmatigheidstoets zal dus rekening moeten worden gehouden met een aantal factoren waarin een weesgeneesmiddel zich mogelijk onderscheidt van andere dure geneesmiddelen. Dergelijke factoren kunnen zijn:

- zeer kleine aantallen patiënten; maximaal 100 patiënten zullen met alglucosidase-alpha worden behandeld.
- grote heterogeniteit in de patiëntpopulatie
- kosten per patiënt voor het geneesmiddel zijn hoog; incrementele kosten per QALY zullen mogelijk ook hoog zijn.
- afwezigheid van een alternatieve behandeling; het gaat hier om een levensbedreigende ziekte waarvoor geen alternatieven beschikbaar zijn.

Om die reden kan de opzet van de uitkomstenstudie, die gebruikt zal worden voor de doelmatigheidstoets, mogelijk enigszins afwijken in vergelijking met die van de dure niet-weesgeneesmiddelen. Bij een eventuele berekening en beoordeling van een incrementele kostenutiliteitsratio zal ook rekening moeten worden gehouden met deze geschetste factoren, mits hiervoor wetenschappelijke argumenten aangedragen worden.

2. Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van alglucosidase-alpha is niet uitgevoerd. Analyse van PubMed met zoektermen 'glucosidase' of 'pompe disease' in combinatie met 'cost-effectiveness' op 20 juli 2006 leverde geen doelmatigheidsstudies voor alglucosidase-alpha op. Een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database leidt tot een referentie naar een rapport 'Alpha glucosidase for people with Pompe's disease - horizon scanning review. National Horizon Scanning Centre. National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2002 (New and Emerging Technology Briefing): 4. Dit rapport bevatte echter alleen een beschrijving van een probleemstelling en is verder niet door de CFH gebruikt.

Conclusie: De CFH adviseert om als ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek na ten hoogste 3 jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en hierbij ook andere databases dan PubMed (bv. OHE-HEED) te gebruiken.

3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van alglucosidase-alpha in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in alglucosidase-alpha in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van alglucosidase-alpha
- De doelmatige toepassing van alglucosidase-alpha in de praktijk

De eerste onderzoeksvraag betreft de doelmatigheidsindicatie en luidt: "Wat is de doelmatigheid van alglucosidase-alpha in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets bij het aanvragen van de voorlopige opname in de beleidsregel op het tijdstip $t=0$ jaar.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: "Hoe en bij wie wordt alglucosidase-alpha in de klinische praktijk toegepast?" Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Dit resulteert op het tijdstip $t=3$ jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid.

De aanvrager heeft geen doelmatigheidsindicatie afgegeven en heeft in plaats daarvan gekozen om de twee geschetste componenten, de doelmatigheidsindicatie en de doelmatige toepassing en de doelmatigheid in de praktijk, in één onderzoek te bestuderen. In de vraagstelling doelmatigheid¹ en een plan van aanpak² beschrijft de aanvrager de opzet van prospectief (follow-up) onderzoek waarin alle Nederlandse patiënten met Pompe die behandeld worden met alglucosidase-alpha worden geïnccludeerd. Daarnaast zullen de gegevens van onbehandelde patiënten retrospectief worden verzameld. Deze retrospectieve en prospectieve onderzoeken zijn een voortzetting en/of uitbouw van een al bestaande natuurlijk beloop studie³ en zullen gebruikt om alle informatie te verzamelen die nodig is om de doelmatigheid van alglucosidase-alpha in de dagelijkse klinische praktijk te beoordelen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat op basis van een dergelijke gecontroleerde prospectieve studie het mogelijk is om de doelmatigheid in de dagelijkse praktijk te bepalen.

4. Onderzoeksopzet

4.1. *Geregistreeerde indicatie*

De conclusie over de indicatie waarvoor alglucosidase-alpha een specifieke therapeutische meerwaarde heeft komt overeen met de geregistreeerde indicatie. Deze luidt: Langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe. De voordelen van alglucosidase-alpha voor patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe zijn nog niet vastgesteld.

4.2. *Patiëntenpopulatie*

De patiëntenpopulatie die wordt bestudeerd in de doelmatigheidstoets bevat idealiter alle patiënten met Pompe in Nederland. Een mogelijk probleem bij een dergelijke zeldzame ziekte kan zijn dat er in de studieperiode onvoldoende patiënten worden geïncludeerd om een goede doelmatigheidstoets uit te voeren. Om die reden lijkt het logisch om voor de kwaliteit van leven analyses ook gebruik te maken van gegevens van patiënten buiten Nederland. Omdat de patiënten wereldwijd in studieverband worden behandeld en de richtlijnen voor de registratie van deze patiënten internationaal zijn afgestemd kunnen deze gegevens gebruikt worden voor de Nederlandse doelmatigheidstoets. De aanvrager geeft ook aan in het dossier dat aanvullende gegevens uit studies/databanken zoals het LOTS (Late Onset Treatment Study)^{4,6}, de Pompe Registry (<http://www.lsdregistry.net/pomperegistry/>) en the IPA ErasmusMC survey⁷ voor deze doeleinden zullen worden gebruikt (zie meer detail over deze studies in paragraaf 7, bestaand en lopend onderzoek).

Vragen:

- De CFH vraagt de aanvrager een schatting te geven van het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd in het doelmatigheidsonderzoek gedurende de periode van drie jaar.
- De aanvrager zal ook moet aangeven in hoeverre dit aantal patiënten voldoende is om een betrouwbare uitspraak te doen over de doelmatigheid van alglucosidase-alpha. Indien er uiteindelijk minder patiënten in het onderzoek worden meegenomen zal de aanvrager moeten beschrijven wat de implicaties hiervan voor de doelmatigheidsuitspraak zijn.
- De CFH vraagt de aanvrager te beschrijven in hoeverre het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd ook voldoende zal zijn om analyses uitvoeren op het subgroep niveau (klassiek vs. laat-verworven ziekte van Pompe).
- De CFH vraagt de aanvrager aan te geven in hoeverre er buitenlandse patiënten meegenomen zullen worden. Indien de aanvrager buitenlandse patiënten wil includeren in het doelmatigheidsonderzoek kan de aanvrager aangeven in hoeverre deze buitenlandse patiënten vergelijkbaar zijn met de Nederlandse patiënten?
- De CFH verzoekt de aanvrager om te specificeren wat de herkomst is van de patiëntengegevens uit de verschillende reeds bestaande studies en databanken (zie ook paragraaf 7, bestaand en lopend onderzoek).

4.3. *Vergelijkende behandeling*

De vergelijkende behandeling is de standaardbehandeling die gegeven werd aan patiënten met de ziekte van Pompe vóórdat de behandeling met alglucosidase-alpha mogelijk was. Het gaat hierbij om 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, PEG-katheter plaatsing en dieetmaatregelen in het geval van ernstig gewichtsverlies. Het is echter te verwachten dat ook ná de komst van alglucosidase-alpha de ondersteunende therapie voorlopig een rol zal blijven spelen in de behandeling van de ziekte van Pompe.

4.4. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Voor de bepaling van de doelmatigheid van alglucosidase-alpha in de klinische praktijk t.o.v. de vergelijkende behandeling heeft de aanvrager beschreven dat de gegevens hiervoor zullen worden verzameld in de prospectieve studie en (aanvullend) uit andere eerder beschreven studies en databanken. Het doel van de prospectieve studie is te komen een doelmatige toepassing van enzymtherapie voor de ziekte van Pompe in Nederland. Er wordt ook aandacht besteed aan het feit dat de ziekte van Pompe een continu klinisch spectrum betreft: het gaat om een heterogene patiëntenpopulatie waarbij de ernst van de aandoening dan wel de mate van handicap varieert.

In het dossier² worden in de follow-up studie de volgende eindpunten meegenomen:

- Overleving
- Cardiale hypertrofie en functie (in het bijzonder bij de patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe)
- Spierkracht en functie (in het bijzonder bij de aangedane spieren)
- Mate van handicap
- Longfunctie en beademingsbehoefte en
- Kwaliteit van leven (QoL)

Voor de kwaliteit van leven bepaling zullen zowel SF-36 als EUROQoL gegevens verzameld worden.

Voor de schatting van kosten zal gebruikt worden gemaakt van het maatschappelijk perspectief; informatie wordt verzameld, o.a. met behulp van vragenlijsten, over:

- De kosten van alglucosidase-alpha, aanvullende enzymtherapie en ondersteunende behandeling
- Andere direct medische kosten (zoals ziekenhuisbezoek, andere medische ingrepen)
- Indirect medische kosten (gebruik van geïnstitutionaliseerde zorg, mantelzorg, ziekenhuisbezoeken, vervoer etc).
- Niet-medische kosten (productiviteitsverlies en -winst)

Op basis van de QoL en kostengegevens kan de incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) worden bepaald voor alglucosidase-alpha, dit wordt echter niet detail in de vraagstelling of het plan van aanpak beschreven.

Daarnaast zullen een aantal additionele thema's in de follow-up studie meegenomen worden:

- Karakterisering van alle Nederlandse patiënten met Pompe vooral m.b.t. de ernst van de ziekte en mate van handicap.
- Indicatiestelling
- Bepaling van de effectiviteit van de behandeling voor de verschillende typen van de ziekte van Pompe
- Doseringen en dosisaanpassingen (kunnen groot effect hebben op de uiteindelijke kostenbepalingen en dus ook op de incrementele kostenutiliteitsratio)

Vragen:

- De CFH verzoekt de aanvrager de vaststelling van de kosten nader uit te werken waarbij wordt aangegeven welke kosttarieven/prijzen zullen worden toegekend aan de verschillende kostenposten.
- De CFH verzoekt de aanvrager om de vaststelling van de IKUR in meer detail te beschrijven (zie voor meer detail paragraaf *methode gegevensverzameling*)

Conclusie: De CFH vindt de gekozen uitkomstmaten in de prospectieve studie relevant.

4.5. Tijdshorizon

Voor de doelmatigheidsanalyse is geen duidelijke tijdsperiode afgebakend. Het is op basis van de beschrijving in het plan van aanpak niet in te schatten hoe deze analyse uitgevoerd zal worden. Indien de verzameling en data-analyse zal worden uitgevoerd in lijn met de natuurlijk beloop studie³ dan is aan te nemen dat de follow-up duur (minimaal) drie jaar zal

zijn. Patiënten met de ziekte van Pompe kunnen in principe direct na de voorlopige toelating van alglucosidase-alpha in de follow-up studie worden opgenomen, gedurende deze periode kunnen ze switchen van de onbehandelde naar behandelde groep, nadat de alglucosidase-alpha therapie is gestart. De aanvrager geeft aan dat alle patiënten met de ziekte van Pompe in principe zullen deelnemen aan het onderzoek. Op basis van de prognose van het aantal mogelijk in aanmerking komende patiënten zouden er maximaal 80 Nederlandse patiënten in de follow-up studie kunnen worden geïnccludeerd¹ (zie kostenprognose, p9). Het is te verwachten dat het moeilijk zal worden om op basis van dit aantal patiënten een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid van alglucosidase-alpha in de dagelijkse praktijk. Daarom is de optie om gegevens van eventuele andere patiënten buiten Nederland mee te nemen in de uiteindelijke analyse van belang voor de uiteindelijke interpretatie van de effectiviteit van alglucosidase-alpha.

Vragen:

- De CFH verzoekt de aanvrager om de tijdsduur van de prospectieve studie die gebruikt wordt voor de doelmatigheidstoets nader te definiëren.

4.6. Methode gegevensverzameling

Alle gegevens over patiënten met de ziekte van Pompe, behandeld en onbehandeld, zullen in deze prospectieve studie verzameld worden.

Prospectief onderzoek

- De prospectieve studie bevat alle patiënten met de ziekte van Pompe die behandeld zullen worden met alglucosidase-alpha.
- Op basis van een Case Report Form (CRF) zullen periodiek metingen en bepalingen worden verzameld in de behandelde en onbehandelde patiëntengroep. Het tijdschema is duidelijk uitgewerkt in het plan van aanpak (zie tabel 1).
- In de verschillende documenten¹⁻³ die de aanvrager heeft opgesteld worden zowel de SF-36, EUROQoL, PRODISQ en vragenlijst mantelzorg genoemd, maar er wordt niet exact gespecificeerd welke methodiek wordt gebruikt om de utiliteit en de incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) vast te stellen, terwijl de IKUR een van de belangrijke uitkomstmaten is.

Retrospectief onderzoek

- De retrospectieve studie bevat alle patiënten met de ziekte van Pompe die niet behandeld zijn met alglucosidase-alpha. Het is dus mogelijk dat patiënten zowel in het retrospectieve als in het prospectieve onderzoek worden ingesloten. Dat is in principe geen probleem indien de analysemethoden die worden gebruikt om deze twee groepen te vergelijken rekening houden met gepaarde waarnemingen.
- Voor de retrospectieve dataverzameling zal gebruik worden gemaakt van reeds bestaande studies en registries (zie paragraaf 7).

Vragen:

- De CFH verzoekt de aanvrager te beschrijven welke methoden worden gebruikt om de utiliteiten en de uiteindelijk incrementele kostenutiliteitsratio bij de behandeling van een weesziekte, zoals de ziekte van Pompe, vast te stellen.
- De CFH verzoekt de aanvrager aan te geven op welke tijdstippen de doelmatigheidsresultaten gepresenteerd worden; elk half jaar of alleen na twee jaar?
- De CFH verzoekt de aanvrager te schetsen hoe de doelmatigheid op de lange termijn berekend wordt.

Tabel 1: Bepalingen en metingen in follow-up studie

Assessment	Baseline ¹	Week 4,8 ⁵	Elke 3 maanden ⁶	Elke 6 maanden	1x jaar
Alpha-glucosidase activiteit DNA analyse	X				
Urine/bloed onderzoek	X	X	X	X ²	
Antilichamen alpha-glucosidase	X	X	X		
Gewicht, lengte, schedelomtrek, BMI, vitale functies	X	X	X		X ²
X-wervelkolom z.n.: m.n. <18	X				X
Portacath plaatsing z.n.	X ⁴				
Lichamelijk onderzoek	X	X	X	X ²	
Gehoorsonderzoek, BAEP patiënt <5j, audiogram patiënt >5j	X				X ³
Echocardiography en ECG	X	X ⁵	X ⁵		
Longfunctie zittend/liggend	X		X	X ²	
Slaap studie z.n. en bij kk < 5j	X ³				
Spierkracht en functie bepaling ⁷	X		X	X ²	
Ontwikkelingstest en vastleggen motorische mijlpalen bij kk < 5j	X	X	X		
Kwaliteit van leven	X			X	
Mate van handicap	X			X	
Inventarisatie, gebruik zorg/productiviteiten, werk etc	X			X	

¹Bij alle patiënten, ²Herhalingsfrequentie onderzoeken bij patiënten die geen ERT ontvangen, ³Wordt indien afwijkend herhaald, ⁴Alleen bij kinderen, die ERT ontvangen en volwassenen met infuusproblemen, ⁵Indien afwijkend bij baseline, ⁶Herhalingsfrequentie onderzoeken bij patiënten die enzymtherapie ontvangen, ⁷in het bijzonder bij de aangedane spieren

Conclusie: De CFH gaat akkoord met de opzet en de dataverzameling van de prospectieve en retrospectieve studie.

4.7. Model

De aanvrager geeft aan dat de doelmatigheid op basis van de prospectieve studie wordt bepaald. Om die reden is er geen model toegevoegd. Op deze wijze kan uitsluitend een uitspraak over de doelmatigheid na ten hoogste 3 jaar worden gedaan. Omdat de effecten van de behandeling, vooral in patiënten met de laat verworven vorm van de ziekte van Pompe waarschijnlijk pas duidelijk zichtbaar worden na een aantal jaren van behandeling⁶, is het zinvol dat er ook een schatting van de doelmatigheid op de lange termijn kan worden gemaakt.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de doelmatigheid van de alglucosidase-alpha behandeling op de lange termijn zal moeten bepalen. De aanvrager zal een farmaco-economisch rekenmodel aan het onderzoek toevoegen.

5. Uitvoerbaarheid

Het uitvoeren van de prospectieve studie past binnen de expertise van het ErasmusMC op het gebied van de ziekte van Pompe. Deze studie is een vervolg en actualisatie van de in 2004 gestarte follow-up studie gericht op het ziekteverloop van de laat verworven vorm van de ziekte van Pompe in het ErasmusMC³. Daarnaast is het ErasmusMC betrokken bij de aanvullende studie en databases, LOTS dan wel Pompe Registry en de IPA ErasmusMC survey. De aanvrager geeft aan dat het prospectieve onderzoek zal worden uitgevoerd door het ErasmusMC.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek goed uitvoerbaar is.

6. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvragende partij geeft zelf geen knelpunten en/of randvoorwaarden aan.

De CFH is van oordeel dat de meest belangrijke knelpunten van deze studie zijn:

- Het totale aantal patiënten dat kan worden geïncludeerd
- De berekening en uiteindelijke beoordeling van de incrementele kostenutiliteitsratio. Zoals eerder in de inleiding aangegeven zal bij de beoordeling van de incrementele kostenutiliteitsratio van alglucosidase-alpha rekening worden gehouden met het feit dat het om een weesgeneesmiddel gaat.
- De doelmatigheidsanalyse op de lange termijn.

7. Bestaand en lopend onderzoek

Er zijn op dit moment een aantal internationale studies en databanken, waarvoor ook patiënten kunnen worden geselecteerd die relevant zijn voor deze doelmatigheidstoets.

- De Natural Course Study³. Dit is een Nederlandse natuurlijk beloop studie in patiënten met de laat verworven ziekte van Pompe. Deze studie is gestart in 2004.
- De LOTS studie⁴⁻⁶. Dit is een gerandomiseerde, dubbel blinde, multicenter, internationale, placebogecontroleerde studie in US, Frankrijk en NL (ErasmusMC) naar effect van behandeling met alglucosidase-alpha in patiënten met de niet-klassieke vorm ('late onset') van Pompe.
- Pompe Registry (<http://www.lsdregistry.net/pomperegistry/>). Dit is een databank waar het natuurlijk ziekteverloop en behandelingsresultaten van patiënten met de ziekte van Pompe worden gevolgd. Dit is een internationale databank, waar ErasmusMC in participeert. De databank bestaat sinds 2004.
- IPA ErasmusMC Survey⁷. Dit is ook een patiëntendatabank met 300 patiënten wereldwijd waar gegevens over natuurlijk beloop van de ziekte, de mate van handicap, vermoeidheid en kwaliteit van leven wordt verzameld. Deze databank wordt gecoördineerd door ErasmusMC, is gestart in 2003 en is complementair aan de Pompe Registry.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat gegevens uit deze studies/databanken gebruikt kunnen worden om zowel het prospectieve als retrospectieve onderzoek vorm te geven.

8. Conclusie

Hoewel de CFH op basis van de aangeleverde gegevens in het dossier van oordeel is dat er voldoende informatie wordt verzameld voor de uitvoering van de doelmatigheidstoets bevat de vraagstelling doelmatigheidstoets een aantal onduidelijkheden. Kritische punten zijn:

- *Patiëntenpopulatie.* Het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd in een periode van twee tot drie jaar in de prospectieve studie zal in de uitwerking van het onderzoek nader moeten worden gespecificeerd. Daarbij moet vooral aandacht zijn voor:
 - Betrouwbaarheid van uitspraak over de doelmatigheid op basis van de verwachte aantallen patiënten.
 - De mogelijkheid om ook analyses te doen op subgroepniveau (klassiek vs. laat-verworven ziekte van Pompe).
- *Uitkomstmaten.* De bepaling van de utiliteiten en de incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) zal in meer detail in de aanvraag moeten worden beschreven.
- *Uitkomstselectie.* De aanvrager zal ook de doelmatigheid op lange termijn moeten bepalen, waarbij de toevoeging van een farmaco-economisch model aan de aanvraag noodzakelijk is. De aanvrager heeft aangegeven dat ze een dergelijk farmaco-economisch model zal gaan gebruiken.

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager in overleg met het ErasmusMC op korte termijn deze punten van het onderzoeksvoorstel nader moet uitwerken om daarna met dataverzameling te kunnen starten.

9. Literatuur

- (1) Ploeg AT. Dossier Myozyme™ (alglucosidase-alpha) voor langdurige enzymvervangingstherapie. 29-6-2006. Naarden, The Netherlands, Genzyme Europe BV.
Ref Type: Report
- (2) Ploeg AT. Plan van aanpak betreffende implementatie enzymtherapie voor de ziekte van Pompe in Nederland. 29-6-2006. Rotterdam, The Netherlands.
Ref Type: Report
- (3) Ploeg AT, Doorn van PA. Natural course, disease severity and supportive care in non-classic Pompe's disease. 21-10-2004. Rotterdam, The Netherlands, Erasmus Medical Center.
Ref Type: Report
- (4) Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64(12):2139-2141.
- (5) Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128(Pt 3):671-677.
- (6) Hagemans ML, Hop WJ, van Doorn PA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006; 66(4):581-583.
- (7) Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sieradzan KA, Reuser AJ, van Doorn PA et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology* 2004; 63(9):1688-1692.