Aan : CFH

Van : Secretariaat

Datum : 17 juli 2007

Volgnr. : 27048237

Betreft : Miglustat bij de ziekte van Sandhoff en ziekte van Niemann-Pick type C

Vraagstelling
Een zorgverzekeraar en behandelaren vragen het CVZ om het CFH-Advies betreffende miglustat zodanig aan te passen dat ook patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C en patiënten met de ziekte van Sandhoff ten laste van de zorgverzekering met miglustat kunnen worden behandeld.

Het CVZ bracht eerder, in augustus 2005, een advies uit betreffende de toepassing van miglustat bij de ziekte van Niemann-Pick type C (document # 25079193). De conclusie luidde toen: *"Er zijn tot op heden onvoldoende wetenschappelijke gegevens om te kunnen concluderen dat er 'voldoende objectiveerbare, wetenschappelijke gegevens over de werkzaamheid van het geneesmiddel bij de betreffende indicatie' zijn. De toepassing van miglustat bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick kan op grond van het bovenstaande dus niet worden beschouwd als een 'algemeen aanvaarde medische indicatie'."*

Zeer recent heeft de fabrikant van miglustat een aanvraag ingediend om ook de ziekte van Niemann-Pick type C geregistreerd te laten worden als indicatie voor miglustat. Om deze reden doet de CFH thans geen uitspraak over de vraag of patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C ten laste van de zorgverzekering met miglustat kunnen worden behandeld.

Regelgeving
De toepassing van miglustat bij de ziekte van Sandhoff betreft een niet geregistreerde indicatie; het gaat dus om een voor deze indicaties niet geregistreerd geneesmiddel. Hieromtrent is regelgeving van toepassing die is opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Het Farmacotherapeutisch Kompas 2007 bevat de volgende bepalingen betreffende de toepassing van niet geregistreerde geneesmiddelen (blz. 1143):

"**Deze ongeregistreerde geneesmiddelen vallen niet onder de verzekerde farmaceutische zorg tenzij de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150 000 inwoners en de toepassing van het geneesmiddel bij deze indicatie een rationele farmacotherapie betreft.** (artikel 2.8 van het Besluit zorgverzekering).
De CFH adviseert de zorgverzekeraars op hun verzoek over de vraag of een ongeregistreerd geneesmiddel bij een bepaalde indicatie kan vallen onder de verzekerde farmaceutische zorg."

(Farmacotherapeutisch Kompas 2007, blz 13: "**Rationele farmacotherapie** is de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patiënt.")

Betreffende de toepassing van miglustat bij de ziekte van Sandhoff zijn dus twee vragen aan de orde:

1. Komt de ziekte van Sandhoff in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?
2. Is de toepassing van miglustat bij de ziekte van Sandhoff een rationele farmacotherapie?

Na een korte beschrijving van miglustat komen deze vragen achtereenvolgens voor de twee ziekten aan de orde.

Miglustat
Miglustat remt het enzym glucosylceramidesynthase, dat verantwoordelijk is voor de eerste stap in de synthese van de meeste glycolipiden. Hierdoor neemt de stapeling van glucosylceramide bij patiënten met type I van de ziekte van Gaucher af (substraatreductietherapie).

Geregistreerde indicaties
Milde tot matige vorm van type 1 van de ziekte van Gaucher. Miglustat mag alleen worden gebruikt voor behandeling van patiënten die ongeschikt zijn voor een enzymvervangende therapie.

CFH-Advies
De Commissie adviseert miglustat alleen voor te schrijven bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1, die ongeschikt zijn voor de behandeling met imiglucerase. Dit middel blijft de eerste voorkeur in de behandeling. Instelling van de patiënt met miglustat kan alleen geschieden door een specialist met kennis en ervaring met deze stofwisselingsziekte.

Nadere voorwaarde voor vergoeding:
uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan de ziekte van Gaucher type I en niet kan worden behandeld met imiglucerase.

Ziekte van Sandhoff
Algemeen
De ziekte van Sandhoff is een zeer zeldzame autosomaal recessief erfelijke neurodegeneratieve aandoening die gepaard gaat met voortschrijdende beschadiging van zenuwcellen in het centrale zenuwstelsel. De oorzaak is gelegen in een afwijking van het HEXB gen dat de code bevat voor een eiwit dat onderdeel is van twee belangrijke enzymen in het zenuwstelsel, namelijk ß-hexosaminidase A en ß-hexosaminidase B. Deze enzymen zijn betrokken bij de afbraak van GM2 ganglioside in lysozomen. Als gevolg van de afwijkingen in het HEXB gen wordt dit ganglioside onvoldoende afgebroken en treedt stapeling op met beschadinging van de betreffende zenuwcellen als gevolg.
De patiënten overlijden doorgaan op de leeftijd van ongeveer drie jaar of eerder, meestal als gevolg van luchtweginfecties.

Behandeling
Er is geen oorzakelijke of specifieke behandeling van de ziekte van Sandhoff. De behandeling is gericht op verlichting en onderdrukking van symptomen.

Epidemiologie
De geboorteprevalentie van de ziekte van Sandhoff wordt in Europa geschat op ongeveer 1 op 130.000 inwoners. Poorthuis et al. (1999) geven voor Nederland een geboorteprevalentie van ongeveer 1 op 300.000. Dit betekent dat in Nederland ongeveer één keer per twee jaar een kind met de ziekte van Sandhoff wordt geboren. De incidentie is niet goed bekend.
Volgens een Nederlandse deskundige zijn er thans in Nederland ten hoogste 3 kinderen met de ziekte van Sandhoff die volgens de criteria van de Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten in aanmerking zouden kunnen komen voor behandeling met miglustat.

Komt de ziekte van Sandhoff in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?

Zoals hierboven aangegeven wordt de geboorteprevalentie van patiënten met de ziekte van Sandhoff geschat op 1 op de 300.000 geboorten, dat wil zeggen in Nederland ongeveer één patiënt per twee jaar. Aangenomen dat de levensduur thans drie tot vier jaar bedraagt, bedraagt de prevalentie dus ongeveer twee tot drie kinderen in Nederland. Dit komt neer op 1 op de 5.000.000 inwoners hetgeen minder is dan 1 op de 150.000 inwoners.

Is de toepassing van miglustat bij de ziekte van Sandhoff een rationele farmacotherapie?

Gepubliceerde wetenschappelijke gegevens over de toepassing van miglustat bij patiënten met de ziekte van Sandhoff zijn niet beschikbaar. Een literatuuronderzoek in Medline (via PubMed) levert geen publicaties op. Er is wel een abstract beschikbaar van Lachmann et al. (2006), dat echter niet bij de beoordeling kan worden gebruikt omdat de onderliggende onderzoeksgegevens niet beschikbaar zijn. Er is ook een artikel van Bembi et al. (2006) betreffende de toepassing van miglustat bij patiënten met de infantiele vorm van de ziekte van Tay-Sachs die biochemisch en klinisch zeer nauw verwant is aan de ziekte van Sandhoff.

Bembi et al. (2006) behandelden twee kinderen (leeftijd 11 resp. 14 maanden) met de infantiele vorm van de ziekte van Tay-Sachs met miglustat (aanvankelijk 100 mg/dag, na drie maanden 200 mg/dag en na nog drie maanden weer 100 mg/dag). Klinisch en electrofysiologisch onderzoek werd uitgevoerd voor het begin van de behandeling met miglustat en na 3, 6, 9 en 12 maanden behandeling met miglustat. De resultaten toonden aan dat deze vorm van behandeling geen verbetering van de klinische of electrofysiologische parameters teweegbracht. De belangrijkste bijwerkingen deden zich na de verhoging van de dosis voor (en verdwenen weer na de verlaging) en waren diarree en gewichtverlies.

Conclusie betreffende de werkzaamheid van miglustat bij de ziekte van Sandhoff
Er zijn geen positieve onderzoeksresultaten gegevens betreffende de toepassing van miglustat bij de ziekte van Sandhoff beschikbaar. Derhalve kan deze toepassing van miglustat niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

Literatuur

Bembi B, Marchetti F, Guerci VI, Ciana G, Addobbati R, Grasso R et al. Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. Neurology 2006;66:278-280.

Lachmann RH, Wright N, Parker A, Ramaswami U, Coleman M, Roos J et al. Substrate reduction therapy in Sandhoff's disease: evidence for improvement in nervous function in patients treated with miglustat. J Inherit Metab Dis 2006;29 (Suppl 1): 130 P-10-2.

Offringa M, Scholten RJPM, Assendelft WJJ (red). Inleiding in evidence-based medicine, 2e dr. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2003.

Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet 2007;105:151-156.