

aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
6 juli 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P 2784154

Datum
4 september 2007

Ons kenmerk
PAK/27060822

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/26: betaineanhydraat (Cystadane®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 6 juli 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot betaineanhydraat (Cystadane®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/26.

Betaineanhydraat (Cystadane®) is bestemd voor de adjuvante behandeling van homocystinurie, waarbij tekorten of defecten zijn betrokken in cystathionine-beta-synthetase, 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase of cobalaminecofactormetabolisme. Betaineanhydraat heeft de status van weesgeneesmiddel.

Volgens CFH-rapport 07/26 komt betaineanhydraat niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A van het GVS. Bij opname in het GVS dient het middel dan ook te worden geplaatst op bijlage 1B. Betaine(anhydraat) heeft voor een aantal patiënten een therapeutische meerwaarde. Ten opzichte van het magistraal bereide betaine (anhydraat, hydrochloride of monohydraat) heeft het echter een gelijke therapeutische waarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De meerkosten ten laste van het totale zorgbudget bedragen naar schatting € 319.000,- tot € 425.000,- per jaar.

Concluderend adviseren wij u om betaineanhydraat op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/26

betaineanhydraat (Cystadane®)

Op 27 augustus 2007 vastgesteld door de Commissie
Farmaceutische Hulp

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

27042447

Afdeling

Pakket

Auteur

Dhr. W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 50

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

2	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	betaineanhydraat (Cystadane ®)
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.b.1.	Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.2.	Conclusie therapeutische waarde
4	2.b.3.	Literatuur
4	2.c.1.	Kostenconsequentieraming
5	2.c.2.	Conclusie kostenconsequentieraming
5	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 juli 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Cystadane®
3. Kostenconsequentieraming Cystadane®

1. Inleiding

In de brief van 6 juli 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Cystadane®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. betaineanhydraat (Cystadane ®)

Samenstelling

Betaine(anhydraat). Poeder 1g.

Geregistreerde indicatie

Adjuvante behandeling van homocystinurie, waarbij tekorten of defecten zijn betrokken in cystathionine-beta-synthetase (CBS), 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR) of cobalaminecofactormetabolisme (cbl).

2.a.1. Voorstel fabrikant

Betaine(anhydraat) is geregistreerd als weesgeneesmiddel. Aangezien er geen ander geneesmiddel voor de adjuvante behandeling is van de chronische, erfelijke en vaak fatale autosomale recessieve weesziekte homocystinurie is opgenomen in het GVS, komt Cystadane® in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

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

Pyridoxine (vitamine B6) is het enige middel dat eveneens is geregistreerd voor de toepassing bij homocystinurie.

Pyridoxine is echter niet opgenomen in het GVS. Bovendien wordt betaine toegepast als toevoeging aan een behandeling met vitamine(s). Daarnaast wordt betaine magistraal bereid. De magistrale bereiding is eveneens niet opgenomen in het GVS en wordt niet meer vergoed sinds er een geregistreerd geneesmiddel beschikbaar is (d.d. 5 maart 2007).

Concluderend kan worden gesteld dat er geen geneesmiddel in het GVS is opgenomen waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst. Hiermee komt betaineanhydraat niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

n.v.t.

Gelijke toedieningsweg

n.v.t.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie n.v.t.
Klinische relevante verschillen in eigenschappen n.v.t.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Betaine is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS betaine op bijlage 1B moet worden geplaatst. Om in aanmerking te komen voor opname op bijlage 1B moet eerst een oordeel worden gegeven over de therapeutische waarde, de kostenconsequentie en de doelmatigheid.

De fabrikant heeft vrijstelling verkregen van de verplichting van het verrichten van farmaco-economisch onderzoek. Reden hiervoor zijn het lage aantal potentieel extramuraal te behandelen patiënten en het ontbreken van andere therapeutische opties voor de aandoening zelf.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling

De therapeutische waarde wordt beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak. Primair wordt beoordeeld op de balans tussen effectiviteit en bijwerkingen. Hierbij wordt een vergelijking gemaakt met de standaardbehandeling. Voor achtergrond informatie wordt verwezen naar het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport van betaine.

Betaine(anhydraat) is geregistreerd als adjuvante behandeling naast andere therapieën zoals pyridoxine (vitamine B6), cobalamine (vitamine B12) en foliumzuur (vitamine B9) en methioninebeperkt dieet bij patiënten met homocystinurie. Overigens wordt betaine (hydrochloride, monohydraat) al vele jaren toegepast als magistraal bereid produkt bij deze indicatie. De registratie van betaine(anhydraat) berust voor een belangrijk deel op de ervaringen hiermee.

Er zijn geen gerandomiseerde, klinische onderzoeken met betaine beschikbaar. In observationeel onderzoek bewerkstelligt betaine bij een aantal patiënten met homocystinurie, bij wie het homocysteïnegehalte ondanks behandeling met vitamines en een methioninebeperkt dieet niet tot normaal daalt, een extra verlaging van de homocysteïnespiegels. Tevens verhoogt het de methioninespiegels. Verlaging van het homocysteïnegehalte verbetert de prognose van patiënten met homocystinurie, met name indien in een vroeg stadium gegeven. Het klinisch effect van betaine is moeilijk vast te stellen, omdat het gebruikt wordt als adjuvans naast diverse andere behandelingen en

door het gebruik van wisselende doseringen. Toevoeging van betaine wordt niet zinvol geacht, indien met dieetmaatregelen en vitaminebehandeling reeds voldoende controle van de biochemische markers wordt bereikt.

Betaine wordt in het algemeen goed verdragen. Het optreden van ernstig cerebraal oedeem en hypermethioninemie is soms gemeld, met volledig herstel na staken van de behandeling. De ervaring met betaine is ruim, indien tevens de ervaring met betaine als magistraal bereid produkt erbij wordt betrokken. Betaine (anhydraat) wordt afgeleverd in de vorm van een oraal te gebruiken poeder, dat dient te worden opgelost in water of voedsel.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van homocystinurie heeft betaine(anhydraat) een therapeutische meerwaarde voor een aantal patiënten, waarbij met pyridoxine of een methioninebeperkt dieet alleen onvoldoende verlaging van het homocysteïnespiegels wordt verkregen. Betaineanhydraat heeft daarbij een therapeutische waarde die gelijk is aan het magistraal bereide betaine.

2.b.3. Literatuur

Farmacotherapeutisch rapport Cystadane®

2.c.

2.c.1. Kostenconsequentieraming

Naar schatting zullen er jaarlijks 60 tot 80 patiënten per jaar met betaine behandeld worden. Wanneer alle patiënten met de magistrale bereiding behandeld worden bedragen de totale kosten circa € 23.000,- tot € 30.000,- per jaar. De totale kosten van behandeling met het geregistreerde product bedragen ruim € 340.000 tot € 450.000,-. Met het beschikbaar komen van een geregistreerd product komen magistrale bereidingen met betaine niet meer voor vergoeding in aanmerking (althans, zolang het geregistreerde product niet in het GVS is opgenomen). De kosten van magistraal bereid betaine komen dan ook ten laste van de patiënt zelf. De kosten van het geregistreerde product (ruim € 340.000 tot € 450.000,-) zijn dus meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De meerkosten ten laste van het totale zorgbudget bedragen circa € 319.000,- tot € 425.000,- per jaar.

De hier gepresenteerde kosten per jaar zijn maximaal aangezien er uitgegaan wordt van 100% therapietrouw. Daarnaast zijn de gepresenteerde gemiddelde kosten per patiënt een overschatting aangezien uitgegaan wordt van de dosis voor volwassenen terwijl er ook een onbekend aandeel kinderen onder de 10 jaar met betaine behandeld zal worden.

2.c.2. Conclusie kostenconsequentieraming

Met het beschikbaar komen van een geregistreerd product komen magistrale bereidingen met betaine niet meer voor vergoeding in aanmerking. De kosten van het geregistreerde product (ruim € 340.000 tot € 450.000,-) zijn dus meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De meerkosten ten laste van het totale zorgbudget bedragen circa € 319.000,- tot € 425.000,- per jaar.

3. Conclusie

Betaine(anhydraat) komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A van het GVS. Bij opname in het GVS dient het middel dan ook te worden geplaatst op bijlage 1B. Betaine(anhydraat) heeft voor een aantal patiënten een therapeutische meerwaarde. Ten opzichte van het magistraal bereide betaine (anhydraat, hydrochloride of monohydraat) heeft het echter een gelijke therapeutische waarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport betaineanhydraat (Cystadane ®) bij de indicatie homocystinurie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel betaine(anhydraat) (Cystadane®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde dient het extra effect van toevoeging van betaine te worden vastgesteld, waarbij gebruikt kan worden gemaakt van de gegevens over toevoeging van magistraal bereid betaine (anhydraat, hydrochloride of monohydraat). Patiënten worden momenteel immers naast het specifiek dieet en vitamines reeds behandeld met betaine.

Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Er zijn geen systematische klinische onderzoeken met betaine beschikbaar. In observationeel onderzoek bewerkstelligt betaine bij een aantal patiënten met homocystinurie, waarbij het homocysteïnegehalte ondanks behandeling met pyridoxine en een methioninebeperkt dieet niet tot normaal daalt, een extra verlaging van de homocysteïnespiegels. Tevens verhoogt het de methioninespiegels. Verlaging van het homocysteïnegehalte verbetert de prognose van patiënten met homocystinurie, met name indien in een vroeg stadium gegeven. Het klinisch effect van betaine is moeilijk vast te stellen, omdat het gebruikt wordt als adjuvans naast diverse andere behandelingen en door het gebruik van wisselende doseringen. Toevoeging van betaine wordt niet zinvol geacht, indien met dieetmaatregelen en vitaminebehandeling reeds voldoende controle van de biochemische markers wordt bereikt.

Betaine wordt in het algemeen goed verdragen. Het optreden van ernstig cerebraal oedeem en hypermethioninemie is soms gemeld, met volledig herstel na staken van de behandeling.

De ervaring met betaine is ruim, indien tevens de ervaring met betaine als magistraal bereid produkt erbij wordt betrokken.

Betaine (anhydraat) wordt afgeleverd in de vorm van een oraal te gebruiken poeder, dat dient te worden opgelost in water of voedsel.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van homocystinurie heeft betaine(anhydraat) een therapeutische meerwaarde voor een aantal patiënten, waarbij met pyridoxine of een methioninebeperkt dieet alleen onvoldoende verlaging van het homocysteïnespiegels wordt verkregen. Betaineanhydraat heeft daarbij een therapeutische waarde die gelijk is aan het magistraal bereide betaine (anhydraat, hydrochloride of monohydraat).

2. Inleiding

betaineanhydraat

Geneesmiddel	Cystadane®
Samenstelling	Betaine (anhydraat). Poeder 1g.
Geregistreerde indicatie	Adjuvante behandeling van homocystinurie, waarbij tekorten of defecten zijn betrokken in cystathionine-beta-synthetase (CBS), 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR) of cobalaminecofactormetabolisme (cbl).
Dosering	Als toevoeging aan andere therapieën zoals vitamine B6 (pyridoxine), vitamine B12 (cobalamine), foliumzuur en specifiek dieet. <i>Volwassenen en kinderen > 10 jaar</i> : 3 g oraal tweemaal per dag. Bij kinderen kan dosistitratie de voorkeur verdienen. <i>Kinderen < 10 jaar</i> : 100 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2 doses.
Werkingsmechanisme	Betaine werkt als een methylgroepdonor bij de remethylering van homocysteïne in methionine. Het effect is hoger bij ernstige

	hyperhomocysteinemie. Daarnaast verhoogt betaine de plasmamethionine- en S-adenosylmethionine –(SAM)spiegels bij patiënten met MTHFR-deficientie en cbl-defect. De werking treedt binnen een aantal dagen in, terwijl binnen een maand een steady-state respons wordt bereikt.
Bijzonderheden	Betaine (anhydraat) is geregistreerd als weesgeneesmiddel. Betaine (anhydraat, hydrochloride of monohydraat) wordt reeds als magistraal bereid produkt toegepast bij homocystinurie, Daarnaast is het als drogisterij artikel (betaine hydrochloride) beschikbaar voor aanzuren van de maaginhoud. In Duitsland is betaine(dihydrogencitraat) geregistreerd voor leververvetting en andere leverfunctiestoornissen (2-4 g/dag).

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

Homocystinurie is een zeldzame, genetische (autosomaal recessief) aandoening waarbij het metabolisme van het aminozuur methionine is verstoord. Biochemisch wordt de aandoening gekenmerkt door sterk verhoogde homocysteïnespiegels in plasma (>100 micromol/l bij volwassenen en > 50 micromol/l bij kinderen; de normaalwaarde < 15 micromol/l).

Methionine is een essentieel aminozuur dat wordt gemetaboliseerd tot homocysteïne. Homocysteïne wordt zelf weer terug omgezet in methionine (remethylering) of wordt verder afgebroken tot cystathionine (trans-sulfering) en tenslotte in cysteïne en sulfaat.

Er worden drie types homocystinurie onderscheiden, afhankelijk van de plaats van het defect in de methioninecyclus.

De meest voorkomende vorm is de *CBS-deficientie*. Hierbij is er een defect in de trans-sulfering van homocysteïne, door een tekort aan het enzym cystathionine-beta-synthetase (CBS). Bij deze trans-sulfering stap is naast het enzym CBS ook het pyridoxine (vitamine B6) als cofactor nodig. Patiënten met CBS-deficientie kunnen worden onderverdeeld in twee grote groepen, afhankelijk van hun gevoeligheid of respons op pyridoxine. In het algemeen vertonen pyridoxine responders een beter klinisch beeld dan de niet-responders. Deze vorm wordt gekenmerkt door verhoogde homocysteïne en methioninespiegels in plasma.

Een tweede type homocystinurie is de *MTHFR-deficientie*. Hierbij is er een tekort of defect in het enzym 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR). Dit enzym is nodig voor de vorming van 5-methyltetrahydrofolaat, dat samen met methylcobalamine (vitamine B12) als cofactor dient voor het enzym methionine-synthase bij de omzetting van homocysteïne in methionine. Deze vorm wordt gekenmerkt door verhoogde homocysteïne- en lage tot normale methioninespiegels in plasma.

Een derde vorm is de *cbl-deficientie*. Hierbij bestaat een defect in het metabolisme van cobalamine (cbl). In de remethylering stap van homocysteïne in methionine heeft het enzym methionine-synthetase onder andere methylcobalamine nodig als cofactor. Een verminderde vorming van methylcobalamine leidt tot een cobalamine tekort of defect, waardoor de activiteit van methionine-synthetase afneemt. Patiënten met cbl-deficientie hebben verhoogde homocysteïne spiegels en daarnaast lage tot normale methioninespiegels in plasma.

De geschatte *incidentie* van homocystinurie door CBS-deficientie is wereldwijd ca. 1:335.000 geboortes, waarbij aanzienlijke regionale verschillen kunnen optreden. Gebaseerd op screening van methioninemie bij pasgeborenen heeft Ierland een van de hoogste incidenties (1:65.000). De geschatte incidentie van remethylering defecten is tweemaal zo laag als van CBS-deficientie.

De *symptomen* van deze aandoening kunnen zich vlak na de geboorte openbaren, maar ook in de kindertijd of pas op volwassen leeftijd. Vroege symptomen die kunnen wijzen op de aandoening

zijn vertraging in de ontwikkeling van een kind, ernstig en snel verslechterende myopie en loslating van de ooglenzen (ectopia lentis). Andere symptomen zijn mentale afwijkingen, epileptische aanvallen, psychische stoornissen, osteoporose, en scoliose en Marfanoid uiterlijk. Daarnaast is er al voor het 30^e levensjaar een verhoogd optreden van trombo-embolische aandoeningen, die kunnen leiden tot infarct, aanvallen en blijvende neurologische restverschijnselen. De prognose voor niet-behandelde homocystinurie patiënten is slecht. Het risico van een vasculaire aandoening voor het 20^{ste} levensjaar is bij onbehandelde patiënten 30% en stijgt tot 50% op 30-jarige leeftijd. De sterfte op 23-jarige leeftijd bij CBS-deficientie was bij patiënten die niet op pyridoxine reageerden ca. 20% versus 5% bij patiënten die wel reageren op aanvullende pyridoxinetherapie. Tevens werd in de onbehandelde groep een hogere incidentie van aanvallen, lagere mentale capaciteiten en ernstigere symptomen op jongere leeftijd vastgesteld.¹

Tegenwoordig vindt een routine bloed *screening* plaats bij pasgeborenen (hielprik) op homocystinurie, waarbij het plasma methioninegehalte wordt bepaald. Hiermee kan echter slechts een klein gedeelte van de patiënten met CBS-deficientie worden gedetecteerd. Bij MTHFR- en cbl-deficientie is de methioninespiegel immers normaal. Het is moeilijk om vroeg een diagnose te stellen omdat de meeste symptomen niet specifiek zijn voor homocystinurie. De diagnose wordt vaak pas gesteld indien de patient reeds lijdt aan ernstige oogaandoeningen en/of herhaalde trombo-embolische aandoeningen.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De behandeling van homocystinurie is gericht op het verlagen van de homocysteïnespiegels met een of meer van de hierna genoemde behandelingsstrategieën. Een behandeling gericht op het corrigeren van het genetisch defect is niet beschikbaar. Vroege detectie en behandeling (d.m.v. pyridoxine/methioninebeperkt dieet), gericht op het verlagen van de homocysteïnespiegel (tot mediaan = 11 µmol/l) reduceert de morbiditeit en mortaliteit die kan optreden bij homocystinurie, indien wordt vergeleken met de resultaten van onbehandelde patiënten.²

Ten eerste worden bij patiënten met vitamine gevoelige varianten *vitamines* gegeven om de remethylering en trans-sulfurering van homocysteïne te vergemakkelijken: pyridoxine (vitamine B6), in combinatie met foliumzuur (vitamine B9) en cobalamine (vitamine B12). Daarnaast kan met een *methionine beperkt dieet* de hoeveelheid methionine in de metabole cyclus van homocysteïne worden verminderd. Dit dieet kan bij CBS-patiënten die niet reageren op pyridoxine de mentale afwijkingen voorkomen indien vlak na de geboorte wordt gestart. Het kan niet de bestaande symptomen verminderen. Het is een streng beperkt dieet (max. 150 mg methionine/dag) dat in de praktijk moeilijk blijkt vol te houden. Tenslotte wordt magistraal bereid *betaine (hydrochloride of monohydraat)* gegeven. Betaine activeert een alternatieve remethylering stap, die plaatsvindt in de lever en nieren, via betaine-homocysteïne-methyltransferase (BHMT). Het enzym BHMT is niet afhankelijk van de cofactoren die wel bij de andere remethylering stappen noodzakelijk zijn. Hierdoor kan betaine worden ingezet voor de behandeling van alle 3 vormen van homocystinurie. Patiënten die met een methionine beperkt dieet en vitaminebehandeling onvoldoende verlaging van de homocysteïnespiegels bereiken kunnen met toevoeging van betaine deze spiegels verder verlagen.

Betaine(anhydraat) is geregistreerd als supplement bij andere therapieën zoals het methionine beperkt dieet en vitaminebehandeling. Voor de bepaling van de therapeutische waarde dient het extra effect van toevoeging van betaine te worden vastgesteld, waarbij gebruikt kan worden gemaakt van de gegevens over toevoeging van magistraal bereid betaine.

3.c. Methodiek van beoordeling

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 1 juli 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: betaine, homocystinuria. Deze search leverde een aantal aanvullende literatuurreferenties op [Yap, 1998; Wilcken 1997; Walter, 1998; Singh 2004].

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van betaine(anhydraat) is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Op de kwaliteit van leven wordt alleen ingegaan indien hiernaar specifiek onderzoek is gedaan. Met betaine ontbreekt dergelijk onderzoek.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De werkzaamheid dient te worden beoordeeld op het verlagen van de homocysteïne spiegels. (streefwaarde < 15 µmol/l). De effectiviteit dient te worden beoordeeld op het voorkomen/verminderen van de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van de aandoening.

Er zijn geen gerandomiseerde klinische onderzoeken met betaine beschikbaar. De fabrikant heeft met betaine(anhydraat) slechts een farmaco-kinetisch onderzoek bij 12 gezonde vrijwilligers uitgevoerd.³ De registratie berust in hoofdzaak op (verzamelde gegevens van) case-reports die zijn gevonden in de medische literatuur. Van 140 patiënten met homocystinurie zijn de gegevens te verifiëren, omdat individuele biochemische of klinische gegevens, alsmede dosis en duur van de betaine therapie (zout niet nader gespecificeerd), en voorafgaande of gelijktijdige behandelingen zijn gedocumenteerd. De klinische gegevens van deze patiënten worden overigens niet in detail besproken in het EPAR.

Homocysteïne spiegels

Op basis van de overlegde gegevens van de eerder genoemde patiënten wordt in het EPAR geconcludeerd dat de werkzaamheid van betaine op basis van verlaging van het homocysteïne gehalte in het plasma is aangetoond. Overigens wordt toevoeging van betaine niet zinvol geacht, indien met dieetmaatregelen en vitaminebehandeling reeds voldoende controle van de biochemische markers wordt bereikt.

In het artikel van **Lawson-Yuen et al (2006)** wordt een overzicht gegeven van behandeling met betaine bij verhoogde homocysteïnespiegels.⁴ De eerste ervaringen (in jaren '80) bij een beperkt aantal patiënten lieten zien dat toevoeging van betaine aan een methioninebeperkt dieet en/of vitaminebehandeling bij patiënten met homocystinurie (alle 3 de vormen) de homocysteïnespiegels verder liet dalen tot onder de streefwaarde. Wel werd een stijging van het methioninegehalte gezien. Tevens wordt verwezen naar een recente publicatie van **Singh et al (2006)**. In dit artikel worden 5 patiënten met pyridoxine-ongevoelige homocystinurie beschreven, waarbij een optimaal methioninebeperkt dieet tot onvoldoende metabole controle leidde. Door toevoeging van betaine daalde de mediane totale plasmaspiegel van homocysteïne met 47.4 µmol/l [range -21.2 tot -104.0; p=0.02], terwijl de mediane methioninespiegel niet veranderde.⁵ Overigens is de mate van het effect van betaine ook afhankelijk van de absolute mate van hyperhomocysteinemie en is het effect groter bij hogere spiegels (sPC tekst betaine).

Complicaties

In het onderzoek van **Wilcken et al (1997)** is aan 15 patiënten met homocystinurie, die niet reageerden op behandeling met pyridoxine (totale vrije homocysteïne spiegels > 20 µmol/l ondanks behandeling) de waarde van toevoeging van betaine onderzocht. Door toevoeging van betaine (6-9 gram/dag) daalde de gemiddelde totale vrije homocysteïne spiegel met gemiddeld 74% (±14% SD) tot 33 ± 17 µmol/l. Bij deze 15 patiënten traden geen vasculaire gebeurtenissen op gedurende een totaal van 258 patiëntjaren (p<0.005 vs verwacht indien onbehandeld).⁶ Volgens het natuurlijke beloop wordt geschat dat er na de leeftijd van 10 jaar circa één vasculaire gebeurtenis per 25 patiëntjaren optreedt.

In het artikel van **Walter et al (1998)** wordt een overzicht gegeven van het beloop en de behandelingsstrategieën bij 31 patiënten met CBS-deficiëntie, die in de Willink Biochemical Genetics Unit gedurende 30 jaar zijn behandeld.⁷ Het betreft hierbij zowel patiënten die reageren op pyridoxine (n=8) als patiënten die ongevoelig zijn hiervoor (n=23). Bij een deel werd de diagnose gesteld bij de geboorte (n=12, allen pyridoxine ongevoelig). Bij de overigen werd de

diagnose op latere leeftijd gesteld op basis van het optreden van symptomen, die grotendeels irreversibel zijn.

De behandelingsstrategie bestond uit pyridoxine in combinatie met folinezuur (5 mg/dag) bij pyridoxine responders. Bij pyridoxine non-responders werd hieraan een methioninebeperkt dieet toegevoegd al dan niet in combinatie met betaine. Het methioninebeperkt dieet (in combinatie met aminozuursupplementen) blijkt in de praktijk moeilijk vol te houden, met name door adolescenten en degenen die na de kinderleeftijd op het dieet worden gezet. Betaine vormt bij deze patiënten een verdere behandeloptie. Betaine kan bij een aantal patiënten die niet reageren op pyridoxine helpen om de homocysteïnespiegels laag te houden, maar in de praktijk blijkt de therapietrouw beperkt. Hierdoor werd in de beschreven patiëntengroep geen daling van de gemiddelde homocysteïnespiegel bereikt (voor behandeling: gem. 35 µmol/l [SD 35], na behandeling: 33 µmol/l [SD 42]; $p=0.89$).

Het gemiddelde IQ bij patiënten die reageren op pyridoxine was 82 [range 57-101]. Er trad geen verdere achteruitgang op van het IQ na starten van de behandeling.

Geen van de 11 patiënten die bij de geboorte werden gediagnosticeerd ontwikkelde de karakteristieke symptomen van homocystinurie op de kinderleeftijd. De mediane IQ van deze patiënten was 100 [range 84-117]. Dit is significant beter dan die van patiënten die na de kinderleeftijd worden gediagnosticeerd: mediane IQ 58 [range 20-86] voor niet-responders op pyridoxine ($p<0.0001$) en mediane IQ 82 [range: 57-101] voor pyridoxine responders ($p=0.02$).

In het observationele onderzoek van **Yap et al (2001)** is de waarde van langdurige verlaging van de homocysteïnespiegel bij 158 patiënten onderzocht.⁸ De effectiviteit van de behandeling ten aanzien van het verlagen van het risico van vasculaire ziekte is geanalyseerd door het aantal actuele vasculaire gebeurtenissen te vergelijken met het voorspelde aantal op basis van een historische controle (690 onbehandelde patiënten met cystathionine beta-synthase (cbs-deficiëntie) [Mudd et al, 1985]).

De gemiddelde leeftijd van de onderzochte patiënten was 29.4 jaar [range: 4.5 tot 70 jaar], waarvan 36% ouder dan 30 jaar en 6% ouder dan 50 jaar. De totale behandeling omvatte 2822 patiëntjaren, met een gemiddelde van 17.9 jaar per patiënt. De patiënten werden behandeld met pyridoxine in combinatie met foliumzuur. Indien de respons op pyridoxine niet voldoende was, werd tevens een methionine beperkt dieet voorgeschreven. Een derde behandelingsoptie vormde het gebruik van betaine, voornamelijk bij patiënten zonder respons op pyridoxine. Voor de behandeling was de homocysteïnespiegel in plasma tussen 11-187 µmol/l. Na behandeling daalde het plasma homocysteïnegehalte, maar de spiegels bleven gewoonlijk matig verhoogd.

In totaal traden er 17 vasculaire gebeurtenissen op bij 12 patiënten op een gemiddelde leeftijd van 42.5 (18 tot 67) jaar: pulmonaire embolie ($n=3$), hartinfarct ($n=2$), diep veneuze trombose ($n=5$), cerebrovasculair accident ($n=3$), TIA ($n=1$), sagittale sinustrombose ($n=1$), en abdominale aneurysma aorta ($n=2$). Zonder behandeling werden op grond van historische vergelijking 112 vasculaire gebeurtenissen verwacht. Het verschil was statistisch significant (relatieve risico: 0.09 [95%BI: 0.036 – 0.228]; $p<0.0001$). Overigens waren de uitkomsten van de diverse centra vergelijkbaar, ondanks kleine verschillen in de behandeling.

Tevens werd vastgesteld dat vasculaire gebeurtenissen bij de pyridoxine non-responders op jongere leeftijd optraden dan in de pyridoxine responders, mogelijk samenhangend met hogere homocysteïnespiegels.

In het EPAR wordt opgemerkt dat de gegevens van de genoemde 140 patiënten voldoende aantonen dat behandeling met betaine een verbetering van symptomen geeft (m.n. cardiovasculaire), indien een historische vergelijking wordt gemaakt met personen die niet behandeld worden.

In de registratietekst van betaine staat vermeld dat bij observationele onderzoeken klinische verbetering (cardio-vasculair en neuro-ontwikkeling) werd gemeld door de behandelend arts bij circa 75% van de patiënten die betaine gebruikten. De meeste van deze patiënten ontvingen ook andere behandelingen zoals pyridoxine, cobalamine en foliumzuur met variabele biochemische responses. In de meeste gevallen resulteerde toevoeging van betaine in een verdere verlaging van de plasmahomocysteïnespiegel.

Discussie:

Betaine kan in sommige gevallen de homocysteïnespiegel verder verlagen bij patiënten die niet reageren op pyridoxine en die met een methioninebeperkt dieet onvoldoende verlaging van de homocysteïnespiegel bereiken. In de praktijk blijkt een methioninebeperkt dieet, met name door

adolescenten en door patiënten die pas op latere leeftijd starten hiermee, moeilijk vol te houden. Verlagen van de verhoogde homocysteïnespiegels, ondermeer door behandeling met betaine lijkt het risico van het optreden van met name trombo-embolische complicaties te verminderen. Het klinisch effect van betaine is moeilijk vast te stellen en wordt mogelijk overschat. De reden hiervoor zijn dat de toegepaste dosering van betaine in de praktijk varieert en dat betaine als adjuvans wordt gebruikt naast verschillende andere behandelingen.

Het zal overigens moeilijk zijn om de effectiviteit definitief aan te tonen doordat het om een beperkt aantal patiënten gaat, terwijl de populatie zeer heterogeen is (type deficiëntie, mate waarin ziekte tot expressie is gekomen).

Late detectie van homocystinurie is verantwoordelijk voor de morbiditeit door irreversibele schade, met name van het centrale zenuwstelsel en bindweefsel, die niet gecorrigeerd kan worden. In het EPAR wordt opgemerkt dat de diverse zoutvormen van betaine theoretisch dezelfde biologische beschikbaarheid hebben bij orale toediening. Dit is echter niet onderzocht.

Conclusie:

Er zijn geen gerandomiseerde, klinische onderzoeken met betaine beschikbaar. In observationeel onderzoek bewerkstelligt betaine bij een aantal patiënten met homocystinurie, waarbij het homocysteïnegehalte ondanks behandeling met pyridoxine en een methioninebeperkt dieet niet tot normaal daalt, een extra verlaging van de homocysteïnespiegels. Tevens verhoogt het de methioninespiegels. Verlaging van het homocysteïnegehalte verbetert de prognose voor patiënten met homocystinurie, met name indien in een vroeg stadium gegeven. Het klinisch effect van betaine is moeilijk vast te stellen, omdat het gebruikt wordt als adjuvans naast diverse andere behandelingen en door het gebruik van wisselende doseringen. Toevoeging van betaine wordt niet zinvol geacht, indien met dieetmaatregelen en vitaminebehandeling reeds voldoende controle van de biochemische markers wordt bereikt.

4.b. Bijwerkingen

De bijwerkingen die worden genoemd in de registratietekst van betaine zijn gebaseerd op blootstelling van betaine bij ongeveer 1000 patiënten. Klachten van het maagdarmkanaal worden het meest gemeld bij gebruik van betaine. Er is geen verschil in optreden van bijwerkingen tussen kinderen of volwassenen geconstateerd. Daarnaast kunnen soms psychische klachten, haaruitval, netelroos, abnormale geur van de huid en urine-incontinentie optreden.

Soms werden binnen 2 weken tot 6 maanden na start van de behandeling gevallen van ernstig cerebraal oedeem en hypermethioninemie gemeld, met volledig herstel na staken van de behandeling. Omdat cerebraal oedeem ook is gemeld bij patiënten met hypermethioninemie, kan een relatie met een verhoging van de methioninespiegels door gebruik van betaine niet worden uitgesloten.

Discussie: Ondanks dat de verdraagbaarheid van betaine in het algemeen goed is, blijkt de therapietrouw matig te zijn.⁹

Conclusie: Betaine wordt in het algemeen goed verdragen. Het optreden van ernstig cerebraal oedeem en hypermethioninemie is soms gemeld, met volledig herstel na staken van de behandeling.

4.c. Ervaring

Volgens opgave van de fabrikant is betaine(anhydraat) sinds 1996 op de markt in de Verenigde Staten, Canada en Australië en sinds 1998 in Israël. Tot juni 2005 zijn inmiddels 1100 patiënten behandeld met betaine(anhydraat) wereldwijd. Betaine (anhydraat, hydrochloride of monohydraat) wordt ook magistraal bereid.

Conclusie: De ervaring met betaine is ruim aangezien het inmiddels meer dan 10 jaar wordt toegepast.

4.d. Toepasbaarheid

Betaine kan zowel bij kinderen als volwassenen worden toegepast.

Waarschuwingen/voorzorgen Bij de start van en tijdens de behandeling dient de plasmamethioninespiegel regelmatig te worden gecontroleerd (streefwaarde < 1000 µmol/liter). Bij optreden van symptomen van cerebraal oedeem zoals hoofdpijn in de ochtend met braken en/of visuele veranderingen, de behandeling onderbreken en de plasmamethioninespiegel en het zich houden aan het dieet controleren. Indien bij hervatten van de behandeling opnieuw cerebraal oedeem optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt.

Interacties Op basis van in-vitro gegevens is interactie met aminozuurmengsels en geneesmiddelen die vigabatrine en GABA-analogen bevatten mogelijk. Aangeraden wordt om 30 minuten te wachten tussen de inname van betaine en genoemde middelen.

Zwangerschap/lactatie Volgens de gegevens van zeven gevallen van blootstelling tijdens zwangerschap zijn geen nadelige effecten op de zwangerschap of op de pasgeborene naar voren gekomen. Over gebruik tijdens lactatie ontbreken gegevens.

Conclusie: De toepassing is breed.

4.e. Gebruiksgemak

Betaine wordt afgeleverd in de vorm van een oraal te gebruiken poeder. Het is gemakkelijk oplosbaar in water of voedsel. De toedieningsvorm vergemakkelijkt het doseren op basis van het gewicht, zoals bij kinderen wordt aangeraden. Het wordt tweemaal per dag toegediend.

Er zijn tevens magistraal bereide vormen van betaine (hydrochloride, monohydraat) beschikbaar. Deze zijn niet geregistreerd.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering	Kosten (€) per maand
Betaine (Cystadane®)	448 euro per fles van 180 g	Volwassenen en kinderen > 10 jaar: 6 g oraal per dag	448 euro
Betaine(anhydraat) (grondstof)	16,60 per 100 g		
Betaine(monohydraat) (grondstof)	51,28 per 100 g		
Betaine(hydrochloride) (grondstof)	9,21 per 100 g		

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van betaineanhydraat

6.a. Claim van de fabrikant

Betaine (anhydraat) heeft een therapeutische waarde voor patiënten met homocystinurie die met dieet en vitaminebehandeling alleen niet voldoende verlaging van de homocysteïnespiegels kunnen bereiken. Betaine geeft bij deze patiënten een verdere verlaging van de homocysteïnespiegels. Momenteel wordt magistraal bereid betaine (hydrochloride, monohydraat) gebruikt. De kwaliteit (samenstelling en productieproces) van de magistrale bereiding is echter niet gewaarborgd en daarnaast vindt er geen geneesmiddelenbewaking plaats.

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

In observationeel onderzoek bewerkstelligt betaine bij een aantal patiënten met homocystinurie, waarbij het homocysteïnegehalte ondanks behandeling met pyridoxine en een methioninebeperkt dieet niet tot normaal daalt, een extra verlaging van de homocysteïnespiegels. Tevens verhoogt het de methioninespiegels. Verlaging van het homocysteïnegehalte verbetert de prognose van patiënten met homocystinurie, met name indien in een vroeg stadium gegeven. Het klinisch effect van betaine is moeilijk vast te stellen, omdat het gebruikt wordt als adjuvans naast diverse andere behandelingen en door het gebruik van wisselende doseringen. In de praktijk blijkt de therapietrouw voor betaine matig.

Betaine wordt momenteel reeds als magistraal produkt gebruikt als adjuvans bij hyperhomocystinurie. De registratie van betaine (anhydraat) berust ook in belangrijke mate op de ervaring hiermee. Betaine is als grondstof beschikbaar. Er bestaat geen officieel FNA/LNA voorschrift. Daarnaast is betaine in verschillende zoutvormen in de handel als warenwetprodukt.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Betaine kan bij een aantal patiënten met homocystinurie, die met dieet en vitaminebehandeling alleen onvoldoende verlaging van de homocysteïne spiegels kunnen bereiken, een extra verlaging van de homocysteïnespiegels geven. Verlaging van het homocysteïnegehalte verbetert de prognose van patiënten met homocystinurie, met name indien in een vroeg stadium gegeven. De grootte van het klinisch effect van betaine is niet duidelijk.

8. Literatuur

•

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 augustus 2007.

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

¹ Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthetase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37:1-31.

² Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine β -synthetase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. J Inher Metab Dis 1998;21:738-47.

³ Schwahn BC, Hafner D, Hohlfeld T et al. Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. Br J Clin Pharmacol 2003;55(1):6-13.

⁴ Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. Minireview. Molecular Genetics and Metab 2006;88:201-7.

⁵ Singh RH, Kruger L, Wang M et al. Cystathionine beta-synthetase deficiency: effects of betaine supplementation after methionine restriction in B6-non-responsive homocystinuria. Gen Med 2004;6:90-95.

⁶ Wilcken DE, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inher Metab Dis 1997;20:295-300.

⁷ Walter JH, Wraith FJ, White C et al. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthetase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. Eur J Pediatr 1998;157 (suppl 2):S71-S76.

⁸ Yap S, Boers GH, Wilcken B et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthetase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:2080-5.

⁹ Walter JH, Wraith FJ, White C et al. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthetase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. Eur J Pediatr 1998;157 (suppl 2):S71-S76.

Kostenconsequentieraming van opname van betaineanhydraat (Cystadane®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Homocystinurie is een zeldzame, genetische (autosomaal recessief) aandoening waarbij het metabolisme van het aminozuur methionine is verstoord. Biochemisch wordt de aandoening gekenmerkt door sterk verhoogde homocysteïnespiegels in plasma (>100 micromol/l bij volwassenen en > 50 micromol/l bij kinderen; normaalwaarde < 15 micromol/l).

Methionine is een essentieel aminozuur dat wordt gemetaboliseerd tot homocysteïne. Homocysteïne wordt zelf weer terug omgezet in methionine (remethylering) of wordt verder afgebroken tot cystathionine (trans-sulfering) en tenslotte in cysteïne en sulfaat.

De *symptomen* van deze aandoening kunnen zich vlak na de geboorte openbaren, maar ook in de kindertijd of pas op volwassen leeftijd. Vroege symptomen die kunnen wijzen op de aandoening zijn vertraging in de ontwikkeling van een kind, ernstig en snel verslechterende myopie en loslating van de ooglenzen (ectopia lentis). Andere symptomen zijn mentale afwijkingen, epileptische aanvallen, psychische stoornissen, osteoporose, en scoliose en Marfanoïde uiterlijk. Daarnaast is er al voor het 30^e levensjaar een verhoogd optreden van trombo-embolische aandoeningen, die kunnen leiden tot infarct, aanvallen en blijvende neurologische restverschijnselen. De prognose voor niet-behandelde homocystinurie patiënten is slecht. Het risico van een vasculaire aandoening voor het 20^{ste} levensjaar is bij onbehandelde patiënten 30% en stijgt tot 50% op 30-jarige leeftijd. De sterfte op 23-jarige leeftijd bij CBS-deficiëntie was bij patiënten die niet op pyridoxine reageerden ca. 20% versus 5% bij patiënten die wel reageren op aanvullende pyridoxinetherapie. Tevens werd in de onbehandelde groep een hogere incidentie van aanvallen, lagere mentale capaciteiten en ernstigere symptomen op jongere leeftijd vastgesteld.¹

Betaïne (anhydraat) wordt gewonnen uit suikerbieten en is geregistreerd als weesgeneesmiddel. Betaïne (anhydraat) is geregistreerd als adjuvante behandeling van homocystinurie, waarbij tekorten of defecten zijn betrokken in cystathionine-beta-synthetase (CBS), 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR) of cobalaminecofactormetabolisme (cbl). Betaïne (hydrochloride of monohydraat) wordt reeds als magistraal bereid product toegepast bij homocystinurie¹.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De geschatte *incidentie* van homocystinurie door CBS-deficiëntie is wereldwijd ca. 1:335.000¹ geboortes, waarbij aanzienlijke regionale verschillen kunnen optreden. In Nederland wordt de incidentie bij pasgeborenen geschat op 1 op 100.000 tot 1 op 200.000.² De fabrikant schat dat er circa 60 tot 80 patiënten in Nederland al behandeld worden met betaïne. Dit is in lijn met de door het RIVM gepresenteerde incidentie, rekening houdend met een lagere levensverwachting van patiënten met homocystinurie. Nadere gegevens over de prevalentie van homocystinurie ontbreken.

Kosten van de behandeling

De aanbevolen dagelijkse dosis bij volwassenen en kinderen ouder dan 10 jaar is 6 gram per dag oraal toegediend. Betaïneanhydraat kost € 448,- (apotheekinkoopprijs) per flacon met 180 gram. Eén flacon is dan voldoende voor één maand behandelen. De totale kosten bedragen €1423,- per drie maanden (inclusief clawback, receptregelvergoeding en btw). Per jaar bedragen de totale kosten € 5.696,- per patiënt. Hierbij wordt er van uitgegaan van 100% therapietrouw. In de praktijk zal geen therapietrouw van 100% behaald worden, de kosten per patiënt vormen dus een overschatting.

Betaïne is ook beschikbaar als magistrale bereiding. Hierbij zijn zowel betaïne-anhydraat, hydrochloride en monohydraat beschikbaar. In onderstaande tabel staan de prijzen van de verschillende beschikbare grondstoffen weergegeven.

Tabel 1: Overzicht beschikbare betaineproducten

Product <i>(GH = grond en/of hulpstof)</i>	A.I.P.	Omrekenfactor naar (betaine)anhydraat	Prijs per aan 100 g betaine(anhydraat) equivalente hoeveelheid
Betaine(anhydraat) (Cystadane®)	€ 448,- per 180 g	1	€ 249,-
(GH) Betaine(anhydraat)	16,60 per 100 g	1	€ 16,60
(GH) Betaine(hydrochloride)	9,21 per 100 g	0,76	€ 12,08
(GH) Betaine(monohydraat)	51,28 per 100 g	0,87	€ 59,16

In deze raming wordt uitgegaan van een kostenvergelijking met betaine(anhydraat) aangezien dit betaine in dezelfde zoutvorm betreft als het geregistreerde product en de grondstof qua prijsniveau tussen die van betaine(hydrochloride) en betaine(monohydraat) inligt.

De totale kosten bedragen €95,- per drie maanden (inclusief clawback, receptregelvergoeding en btw). Per jaar bedragen de totale kosten € 380,- per patiënt. Hierbij wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. In de praktijk zal geen therapietrouw van 100% behaald worden, de kosten per patiënt vormen dus een overschatting.

De meerkosten van behandeling met het geregistreerde product bedragen circa € 5.316,- per patiënt per jaar.

3. Kostenconsequentieraming

Naar schatting zullen er jaarlijks 60 tot 80 patiënten per jaar met betaine behandeld worden. Wanneer alle patiënten met de magistrale bereiding behandeld worden bedragen de totale kosten circa € 23.000,- tot € 30.000,- per jaar. De totale kosten van behandeling met het geregistreerde product bedragen ruim € 340.000 tot € 450.000,-. Met het beschikbaar komen van een geregistreerd product komen magistrale bereidingen met betaine niet meer voor vergoeding in aanmerking (althans, zolang het geregistreerde product niet in het GVS is opgenomen). De kosten van magistraal bereid betaine komen dan ook ten laste van de patiënt zelf. De kosten van het geregistreerde product (ruim € 340.000 tot € 450.000,-) zijn dus meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De meerkosten ten laste van het totale zorgbudget bedragen circa € 319.000,- tot € 425.000,- per jaar.

De hier gepresenteerde kosten per jaar zijn maximaal aangezien er uitgegaan wordt van 100% therapietrouw. Daarnaast zijn de gepresenteerde gemiddelde kosten per patiënt een overschatting aangezien uitgegaan wordt van de dosis voor volwassenen terwijl er ook een onbekend aandeel kinderen onder de 10 jaar met betaine behandeld zal worden.

5. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport betaineanhydraat (Cystadane®), Diemen; College voor zorgverzekeringen 2007.
2. Homocystinurie: Informatieblad in het kader van het landelijke neonatale screeningsprogramma. RIVM, Bilthoven.