

## **alglucosidase alfa (Myozyme®)**

### **Disclaimer:**

Een advies van het CVZ m.b.t. de herbeoordeling van alglucosidase alfa bestaat uit twee onderdelen: de uitkomst van de wetenschappelijke beoordeling en de uitkomst van de maatschappelijke weging. De eerste beoordeling gebeurt onder verantwoordelijkheid van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), die hierover de Raad van Bestuur adviseert. De Advies Commissie Pakket (ACP) kan de Raad van Bestuur adviseren over de maatschappelijke weging. De Raad van Bestuur van het CVZ bepaalt het definitieve advies aan de minister, Nederlandse Zorgautoriteit, verzekeraars of aanbieders. In een aantal gevallen, zoals in bijgaand rapport, is een definitief CVZ-advies nog niet beschikbaar. Het CFH-traject is al wel afgerond. Het CVZ hecht aan de openbaarheid van de CFH-adviezen. Aan de inhoud van CFH-adviezen kunnen uitdrukkelijk geen rechten worden ontleend.

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

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

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

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

#### **50 mg Alglucosidase alfa [intraveneus]**

**Geregistreerde indicatie.** “Langdurige enzymvervangingstherapie (ERT = Enzyme Replacement Therapy) bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe (zure  $\alpha$ -glucosidase-deficiëntie). Voor de werkzaamheid van Myozyme bij patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe is het bewijs beperkt.”<sup>1</sup>

**Dosering.** 20 mg/kg lichaamsgewicht, eens in de 2 weken toegediend.<sup>1</sup>

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

#### **Samenvatting therapeutische waarde**

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

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

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

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

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

#### **Vergelijking tussen t = 0 en t = 4**

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

## 1. Aandoening

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

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

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

**Ernst.** De morbiditeit is zeer ernstig (zie symptomen). De klassieke vorm wordt mediaan zo'n 1-2 maanden na de geboorte vastgesteld en de kinderen overlijden in het algemeen in het eerste levensjaar aan hartfalen of het onvoldoende functioneren van de ademhalingspijpen (mediane leeftijd bij overlijden van onbehandelde patiënten was 8,7 maanden).<sup>5</sup> Bij de niet-klassieke vorm is de overleving significant korter dan die van de normale bevolking. De diagnose wordt mediaan op 38 jarige leeftijd vastgesteld en onbehandelde patiënten overlijden mediaan 27 jaar na diagnose.<sup>21</sup>

---

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

† De mutaties en bijhorende effecten zijn gedocumenteerd en beschikbaar op de Pompe Center website: [http://www.pompecenter.nl/en/?Molecular\\_aspects:Mutations](http://www.pompecenter.nl/en/?Molecular_aspects:Mutations)

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

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

De meest voorkomende doodsoorzaak is ademhalingsinsufficiëntie door zwakte van de ademhalingsspieren.<sup>2</sup>

**Ziektebelasting:** De ziektebelasting wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. Bij de patiënten met de ziekte van Pompe dient een duidelijke onderscheid te worden gemaakt tussen de patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm.

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

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

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

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

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

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

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

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

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

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

\*voor afkortingen zie tabel 1b

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

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

			De historische controle groep bevat 86 patiënten.				
Chakrapani 2010 <sup>23</sup>	retrospectieve studie (C)	20	<b>klassieke vorm</b> bewezen via enzymtest. leeftijd bij diagnose: 5,75 (0,25-31), en bij start v.d. behandeling: 6,5 maanden (0,5-32).	alglucosidase alfa, 20 mg/kg/week	mediaan 31 maand en (1-102)	leeftijd bij diagnose en bij start van de behandeling, huidige status en leeftijd, ventilatie, voeding, wandelen, tolerantie voor anesthesie en overlijden.	ja, informatie-bias (retrospectief, open-label )
Kishani 2006 <sup>22</sup>	Retrospectieve studie van dossiers	168	<b>klassieke vorm</b> leeftijd: 0 tot 1 jaar	geen behandeling	n.v.t.	Kaplan-Meier analyse	ja, informatie-bias

### **niet-klassieke vorm**

Van Capelle 2010 <sup>*14</sup>	prospectieve, open-label studie (C, ITT)	5	<b>juvenile, niet-klassieke vorm</b> leeftijd 6-15 jaar <b>exclusie:</b> wanneer beademing nodig was gedurende de dag, en eerdere behandeling met ERT	alglucosidase alfa 20 mg/kg per 2 weken	3 jaar	FVC, MMT, HHD, 6MWT, QMT	ja, informatie-bias (open-label)
Van der Ploeg (draft) <sup>13</sup>	open-label extensie studie v. <b>AGLU 2704</b> (C)	81	<b>niet-klassieke vorm</b> (zie Tabel 1.a)	alglucosidase alfa 20 mg/kg per 2 weken	26 tot 52 weken	Primair: -spierfunctie (6MWT), -longfunctie (FVC%) Secundair: -QMT arm en been -MIP en MEP	ja, informatie-bias (open-label)
Strothotte 2010 <sup>10</sup>	investigator-initiated open-label studie (C, PP)	44	<b>niet-klassieke vorm</b> inclusie: enzymmatige en mutatie bevestiging van de ziekte.	alglucosidase alfa 20 mg/kg per 2 weken	1 jaar	AFT, WGMS, 10min wandeltesten, 4 stair climb test, modified Gower's maneuvers, 6MWT, MRC, FVC, CK, SF-36	ja, informatie-bias (open-label)
Güngör 2011 <sup>21</sup>	retrospectieve studie (C, PP)	268 v.d. 303	<b>niet-klassieke vorm</b>	onbehandelde patiënten en patiënten tot de start van de behandeling		- overleving - rolstoel - beademing	ja, informatie-bias

\* De resultaten van deze studie worden in de de discussie van de niet-klassieke vorm besproken.

\*\* De randomisatie betrof geen placebo-controle, maar 2 armen met verschillende doseringen.

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

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

QMT

PP = per protocol, ITT = intention to treat

A1 = Systematische review van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau.

A2 = Gerandomiseerd, dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (o.a. onderzoek met van tevoren gedefinieerde afkapwaarden).

B = Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2.

C = Niet-vergelijkend onderzoek

D = Mening van deskundigen

**Tabel 1.c Uitkomstenonderzoek en Pompe Survey IPA/Erasmus**

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

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

Voor afkortingen zie tabel 1b.

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

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

### Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

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



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

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

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

De EPAR (pag. 16/30 28 October 2009) geeft de volgende grenswaarden aan om de klinische relevantie in te schatten<sup>8</sup>:

- Voor **6MWT**

- 1) 54 meter (de geschatte grenswaarde),
- 2) 37 meter (de ondergrens v. h. 95% betrouwbaarheidsinterval)
- 3) 30 meter (de grens waardoor patiënten zich 'een klein beetje beter' voelen).

- Voor **FVC%** zijn de volgende veranderingen als grenswaarden voorgesteld:

- 1) 5% binnen 1 dag
- 2) 11-12% binnen weken
- 3) 15% of meer op jaarbasis

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

### SF-36 (= 'Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey')

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

### **3. Therapeutische waarde**

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

#### **Samenvatting van de eindconclusies voor de T=0 beoordeling in 2007:**

- Werkzaamheid en effectiviteit. Bij de *klassieke, infantiel-verworven vorm* van de ziekte van Pompe is behandeling met alglucosidase werkzaam en effectief gebleken.

Bij de *niet-klassieke, laat-verworven vorm* is wel werkzaamheid aangetoond maar om de effectiviteit te beoordelen zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

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

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

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

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

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

### 3a Gunstige effecten Evidentie.

#### klassieke vorm

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

	<i>alglucosidase alfa</i> (n = 18)	<i>standaard behandeling bij historische controle</i> (n = 61)	<i>p*</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
<b>Overleving zonder invasieve beademing</b> [95% betrouwbaarheidsinterval]			
24 maanden	67% [45 tot 88]	2% [0 tot 6]	<0,001
36 maanden	49% [26 tot 73]	2% [0 tot 6]	<0,001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
<b>Algehele overleving</b> [95% betrouwbaarheidsinterval]			
24 maanden	94% [84 tot 100]	2% [0 tot 6]	<0,001
36 maanden	72% [48 tot 96]	2% [0 tot 6]	<0,001
<b>Cardiomyopathie</b>			
LVM uitgangswaarde	7,1	n.a.	n.a.
LVM na 52 weken	3,3		
LVM na 130 weken	stabiel net boven de 2		
<b>Motorische ontwikkeling (op week 52)</b>			
aantal patiënten met minimale motor functie (%)	7 (39%)	n.a.	n.a.
aantal patiënten dat kan zitten, maar niet lopen (%)	4 (22%)		
aantal patiënten dat kan lopen (%)	7 (39%)		
Overleving is bepaald met behulp van Kaplan Meier Curve. Cardiomyopathie: als LVM waarde 2 standaard deviaties (=eenheid van de Z-score) boven het normale gemiddelde ligt, LVM = 'Left ventricular mass', n.a. = not assessed, % = percentage			

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

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

	<i>alglucosidase alfa</i> (n = 21)	<i>standaard behandeling bij historische controle</i> (n = 86)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
<b>Overleving op 104 weken</b> [95% betrouwbaarheidsinterval]	<b>71,1%</b> [54,6 tot 90,6]	<b>26,3%</b> [6,5 tot 46,1]	n.a.
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
<b>Overleving zonder invasieve beademing</b> [t.o.v. het oorspronkelijke aantal dat geen invasieve beademing nodig had bij start v.d. behandeling]	<b>44%</b> (n= 7/16)	n.a.	n.a.
<b>Cardiomyopathie</b>			
LVM uitgangswaarde	6,5 ± 2,6	n.a.	n.a.
LVM na 52 weken	2,7 ± 2,5		
LVM na 104 weken	<b>0,9 ± 0,8</b>		
<b>Motorische ontwikkeling*</b>			
aantal patiënten met minimale motor functie (%)	4 (19%)	n.a.	n.a.
aantal patiënten dat kan zitten (%)	11 (52%)		
aantal patiënten dat kan lopen (%)	<b>5 (24%)</b>		
Overleving is bepaald met Cox proportional-hazards model. Cardiomyopathie: als LVM waarde 2 standaard deviaties (=eenheid van de Z-score) boven het normale gemiddelde ligt, LVM = 'Left ventricular mass', n.a. = not assessed, % = percentage			
* 1 patiënt was overleden vóór deze beoordeling, de overige patiënten zijn geevalueerd op studie-einde: 52 tot maximaal 168 weken,			

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

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

#### **Uitkomstenonderzoek bij klassieke vorm**

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

### ***Niet-klassieke vorm***

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

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

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

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

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

verslechtering op de uitkomsten 6MWT en FVC. Na 26 weken behandeling was de 6MWT was +4,1 meter en de FVC -1,0%.<sup>13</sup>

**Tabel 5.b. Gunstige effecten van alglucosidase alfa bij patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe, na 52 weken behandeling.<sup>10</sup>**

	<i>uitgangswaarden</i> (n=44)	<i>t= 12 maanden</i> (n=44)	<i>verschil</i>	<i>p</i>
<i>uitkomstmaten</i>				
<b>6MWT</b> (in meters) gemiddelde ± standaard deviatie (aantal patiënten)	341 ± 149,49 (n=22)	393 ± 156,98 (n=22)	52	0,026
<b>Δ% van de voorspelde FVC</b> gemiddelde ± standaard deviatie (aantal patiënten)	69,6 ± 28,1 (n=33)	70,0 ± 26,9 (n=33)	0,4	0,929
<b>SF-36</b>	1,5 punten onder de normaalwaarden in de USA (M=50 ± 10)	1,5 punten onder de normaalwaarden in de USA (M=50 ± 10)	-	n.a.
* de p-waarde is gebaseerd op het verschil tussen de uitgangswaarden en waarden na 12 maanden Voor afkortingen zie tabel 1b.				

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

#### Overleving

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

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

## **Uitkomstenonderzoek bij de niet-klassieke vorm**

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

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

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

## **Discussie.**

### **klassieke vorm**

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

### Dosisverhoging

Op dit moment worden 7 van de 8<sup>tt</sup> klassiek-infantiele Nederlandse patiënten behandeld met 40 mg/kg/week. Het is mogelijk dat neutraliserende antilichamen de werking van alglucosidase alfa tegengaan. Het is niet duidelijk of dit bij deze patiënten met dosisverhoging het geval is. De indicatiestelling bericht dat door behandelaren voor deze dosering is gekozen op basis van de klinische conditie van de patiënten, met name de respiratoire conditie. Daarnaast kijkt het team naar de plasma concentratie van alglucosidase alfa, naar de intracellulaire enzymconcentratie en naar de halfwaardetijd van dit enzym. Deze gegevens zijn niet beschikbaar gesteld. Na dosisverhoging is volgens de behandelend artsen de respiratoire conditie verbeterd. Er zijn voor dit dosiseffect echter geen gepubliceerde gegevens. Ook zijn er patiënten die deze dosering al kregen door deelname aan een pilot trial. Op basis van de studie AGLU01602<sup>11,15</sup> benadrukken de SmPC en EPAR dat analyse van de werkzaamheid geen verschil vertoont tussen 20 mg/kg of 40 mg/kg per 2 weken op de uitkomstmaten overleving, overleving zonder invasieve beademing, overleving zonder enige vorm van beademing, afname in LVM, winst in groeiparameters en het bereiken van motorische mijlpalen.<sup>1,16</sup>

De aanvrager geeft aanvullende gegevens voor 4 infantiele patiënten die behandeld werden met 40 mg/kg/week vanaf de start van de behandeling in vergelijking tot 6 infantiele patiënten die met 20 mg/kg/2 weken behandeld werden. Naast de groepsgrootte is de follow-up periode vrij klein en zijn na 14 maanden 3 van de 4 patiënten met de hogere dosering gecensureerd. Op tijdstip 14

---

<sup>tt</sup> De indicatiestelling bericht dat patiënten met zeer ernstige spierzwakte en bedreigde respiratoire conditie geen alglucosidase alfa krijgen.<sup>16</sup>

<sup>tt</sup> Het is niet duidelijk waarom hier van 8 patiënten wordt gesproken i.p.v. 12. Mogelijk omdat 3 patiënten zijn overleden en 1 uit België komt?

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

### **niet-klassieke vorm**

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

### subgroepen

#### *'responder' analyse*

In de EPAR is een 'responder analyse' beschreven die echter niet door de CFH te interpreteren is. De EMA concludeert dat er een trend is tot verbetering en dat de subgroepanalyses suggeren dat alglucosidase alfa behandeling mogelijk een verbetering geeft in patiënten met een mild tot matig stadium van de ziekte. Dit zou met name zijn bij patiënten in de subset met 6MWT $\geq$ 300 meter of FVC $\geq$ 55%.

#### *ernstig zieke patiënten*

De EMA acht het minder waarschijnlijk dat de therapie effectief is bij ernstig zieke patiënten met de niet-klassieke, laat-verworven vorm van de ziekte.<sup>8</sup>

#### *juvenile patiënten*

De publicatie van Capelle 2010 beschrijft een studie bij patiënten met de juvenile vorm van de ziekte van Pompe. De studie omvatte resultaten voor 5 patiënten, wat gezien de zeer lage incidentie van de juvenile vorm niet opzienbarend is. De studie vond stabilisatie of lichte verbeteringen op uitkomsten als FVC, MMT en HHD en ook 6MWT wanneer gerend werd en de QMT. Deze laatste verbeteringen kunnen ook deels te wijten zijn aan enkele operaties aan de achillespees. Daarnaast kunnen, vanwege het open-label karakter en de zeer kleine patiëntenaantallen (n=5), geen conclusies worden getrokken uit de studieresultaten.

### **Uitkomstenonderzoek**

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

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

#### overleving

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

#### **Conclusie.**

##### klassieke vorm

De resultaten wijzen op een verlenging van de (invasieve ventilatie vrije) overleving en een sterke verbetering van de cardiomyopathie. Bij een kwart van de patiënten ontwikkelde de motoriek zich dusdanig dat deze patiënten zelfstandig konden lopen. Uit klinische studies blijkt niet dat de dosering 40 mg/kg per 2 weken effectiever is dan 20 mg/kg per 2 weken.

##### niet-klassieke vorm

Er zijn aanwijzingen dat alglucosidase alfa een geringe effectiviteit heeft in vergelijking tot ondersteunende zorg en er zijn aanwijzingen dat behandeling tot levensverlenging kan leiden. Er zijn geen aanwijzingen dat de behandeling leidt tot verbetering van de kwaliteit van leven. Verder ontbreekt enig bewijs bij ernstig zieke patiënten.

### **3b Ongunstige effecten**

**Tabel 6. Bijwerkingen van alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe<sup>1</sup>**

	<i>klassieke vorm</i>	<i>niet-klassieke vorm</i>
meest frequent	(zeer vaak) - afname van de zuurstofsaturatie - tachycardie - tachypneu, hoesten - urticaria, huiduitslag - blozen - pyrexie - rhonchi, - tachycardie, - bronchospasme, - periorbitaaloedeem, - hypertensie.	(vaak) - verhoogde bloeddruk - paresthesiën - maag-darm stoornissen - beklemd gevoel op de keel of borst - blozen - overgevoeligheid - spieraandoeningen - pyrexie - perifeer oedeem - urticaria, - papulaire huiduitslag, - pruritus, - hyperhidrosis - angio-oedeem, - niet-cardiale pijn op de borst - supraventriculaire tachycardie.
-		
Voor de volledige lijst zie SmPC tekst.		

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



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

#### Immunogeniteit

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

#### Dosisverhoging

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

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

### 3c1 Ervaring

**Tabel 7. Ervaring met alglucosidase alfa\***

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

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

De ervaring is beperkt, maar dit middel wordt wel al vanaf 1999 bij patiënten met de ziekte van Pompe toegepast.<sup>19</sup>

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

### 3c2 Toepasbaarheid

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

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

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

*Interacties:* Er zijn geen interactieonderzoeken uitgevoerd.

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

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 8. Gebruiksgemak van alglucosidase alfa<sup>1</sup>**

	<i>alglucosidase alfa</i>
toedieningswijze	4 uur durende intraveneuze infusie
toedieningsfrequentie	1 x per 2 weken.

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

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

### 3.d Eindconclusie therapeutische waarde

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

### Vergelijking tussen t = 0 en t = 4

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

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

	2007*	<i>huidige beoordeling</i>
ten opzichte van	historische controle groep	historische controle
effectiviteit:		
<b>klassieke vorm</b>		
- overleving	++	++
- overleving zonder beademing	++	+
- vermindering hartvergroting	++	++
- motorische ontwikkeling	++	+
ten opzichte van	historische controle groep	historische controle en placebo
effectiviteit:		
<b>Niet klassieke vorm</b>		
- overleving	n.a.	0/+
- overleving zonder beademing	n.a.	0
- verbetering longfunctie	n.a.	0
- verbetering spierkracht	n.a.	+
- verbetering spierfunctie	n.a.	0
- kwaliteit van leven (SF-36)	n.a.	
bijwerkingen	0	0
ervaring	-	-
toepasbaarheid	0	-
gebruiksgemak	-	-
therapeutische waarde		
<b>klassieke vorm</b>	++	++
<b>niet klassieke vorm</b>	+	+
therapeutische waarde t.o.v. de ++: veel gunstiger; +: gunstiger; 0: gelijk; -: ongunstiger; --: veel ongunstiger; n.a.: not assessed.		
*De power van de studies is te klein om hier harde conclusies aan te verbinden.		

## 4. Claim van de aanvrager en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de aanvrager

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

### 4b Oordeel CFH over de claim van de aanvrager

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

## 5. Literatuur

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

21. GÜngör D, de Vries JM, Hop WCJ et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy.manuscript
22. Kishani PS, Hwu W-L, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. Journal of Pediatrics 2006a 148:671-6.
23. Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, et al. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. J Inher Metab Dis. 2010; 33:747-50.
24. Uitkomstenonderzoek in het FE dossier (tab D).
25. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions.  
[www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf)
26. Kanters TA, Hagemans ML, Van der Beek NA, et al. Burden of illness of untreated patients with Pompe disease. (Submitted).

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

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

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

#### **CFH-advies**

##### *huidig*

Voor onderhoudsbehandeling van de ziekte van Pompe komt behandeling met alglucosidase- $\alpha$  in aanmerking. Nauwlettende evaluatie van de therapie is van belang om voortzetting van de behandeling te beoordelen.

##### *voorstel nieuw CFH-advies:*

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

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

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

**1. Inleiding**

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de werkelijke kosten van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en het uitkomstenonderzoek en de daar aan gerelateerde kosteneffectiviteitsanalyse de basis voor het besluit over continuering van opname van een geneesmiddel in de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijke aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moest worden opgenomen.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de continuering van opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

**2. Uitgangspunten**

*2.1 Indicatie*

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

Voor de werkzaamheid van Myozyme® bij patiënten met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe is het bewijs beperkt.<sup>1</sup>

Beleidsregel WeesGeneesmiddelen

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

*2.2 Aantal patiënten*

Totaal aantal patiënten met de ziekte van Pompe

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

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

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

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

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

#### *Dosering en duur van het gebruik*

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

#### *2.3 Kosten*

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



Tabel 2 Schatting geneesmiddelkosten alglucosidase alfa per patiënt in 2009

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per alglucosidase flacon in 2009	€ 556,50		Z-Index <sup>12</sup>
Aantal mg alglucosidase per flacon	50,00	mg	Z-Index <sup>12</sup>
Gemiddeld gewicht volwassene (kg)	77,2	kg	Uitkomstenonderzoek <sup>11</sup>
Gemiddelde dosering	20,0	mg/kg/2wk	Uitkomstenonderzoek <sup>11</sup>
<b>Gemiddelde geneesmiddelkosten per infusie voor volwassen patiënten</b>	<b>€ 17,185</b>		31 flacons*€ 556,50
Gemiddeld gewicht kind (kg)	33,3	kg	Uitkomstenonderzoek <sup>11</sup>
Gemiddelde lage dosering	20,0	mg/kg/2wk	Uitkomstenonderzoek <sup>11</sup>
Gemiddelde hoge dosering	40,0	mg/kg/wk	Uitkomstenonderzoek
<b>Gemiddelde geneesmiddelkosten per infusie voor kind met normale dosering</b>	<b>€ 7,413</b>		14 flacons*€ 556,50
<b>Gemiddelde geneesmiddelkosten per infusie voor kind met hoge dosering</b>	<b>€ 14,825</b>		27 flacons*€ 556,50
Aantal infusies per patiënt per jaar: volwassenen en kinderen met de geregistreerde dosering	26		SPC alglucosidase <sup>10</sup> uitkomstenonderzoek
kinderen met de hoge dosering	52		
Kosten per patiënt per jaar: volwassen patiënt	€ 446.803		75/(92-9) = 90,4% (17-9)/(92-9)= 9,6% en 1/9 = 11,1% 8/9 = 88,9%
kind met de geregistreerde dosering	€ 192.727		
kind met de hoge dosering	€ 770.908		
<b>Gemiddelde kosten per patiënt met de klassieke vorm per jaar</b>	<b>€ 706.666</b>		(0,111*€202.566) + (0,889*€781.326)
<b>Gemiddelde kosten per patiënt met de niet-klassieke vorm per jaar</b>	<b>€ 422.314</b>		(0,904*€446.803) + (0,096*€202.566)

### 3. Feitelijk kostenbeslag

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

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

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

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

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

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

#### **4. Referenties**

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

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

# Rapport uitkomstenonderzoek alglucosidase alfa (Myozyme®) ziekte van Pompe

### Samenvatting

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

#### Doeltreffende toepassing:

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

#### Kosteneffectiviteitsanalyse

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

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

### **Resultaten KEA**

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

### **Eindconclusie**

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

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

## **1. Inleiding**

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

De CFH heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

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

De CFH heeft het onderzoek naar de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

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

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

## 2. Methoden uitkomstenonderzoek

### 2.a. Onderzoeksvraag

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

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

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

### 2.b. Geregistreerde indicatie

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

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

### 2.c. Studiepopulatie

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

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

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

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

Definitie van de in dit rapport gebruikte indeling:

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

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

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

patiënten is veel sneller. Zij hebben beademing nodig, sonde voeding en zijn volledig rolstoel-afhankelijk.  
**adult** = volwassenen, waarbij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe na het 18e levensjaar is opgetreden.

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

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de studiepopulatie.

## **2.d. Keuze vergelijkende behandeling**

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

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

## **2.e. Uitkomstmaten**

In het uitkomstenonderzoek wordt gekeken naar de volgende uitkomstmaten:

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

Tevens wordt er gepoogd een uitspraak te doen over:

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

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

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

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

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

## **2.f. Gegevensverzameling**

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

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

Conclusie: De CFH beschouwt de gegevensverzameling als voldoende.

### 3. Resultaten uitkomstenonderzoek

#### 3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

##### *klassieke patiënten*

Sinds 1999 zijn data verzameld voor 16 patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe. De volgende 4 patiënten zijn niet meegenomen in de analyse:

- Twee patiënten begonnen niet met behandeling wegens te ernstige aandoeningen.
- Eén ernstig aangedane patiënt is binnen de eerste week van de behandeling overleden.
- Eén patiënt wordt momenteel in Essen, Duitsland behandeld.

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

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

##### *niet-klassieke patiënten*

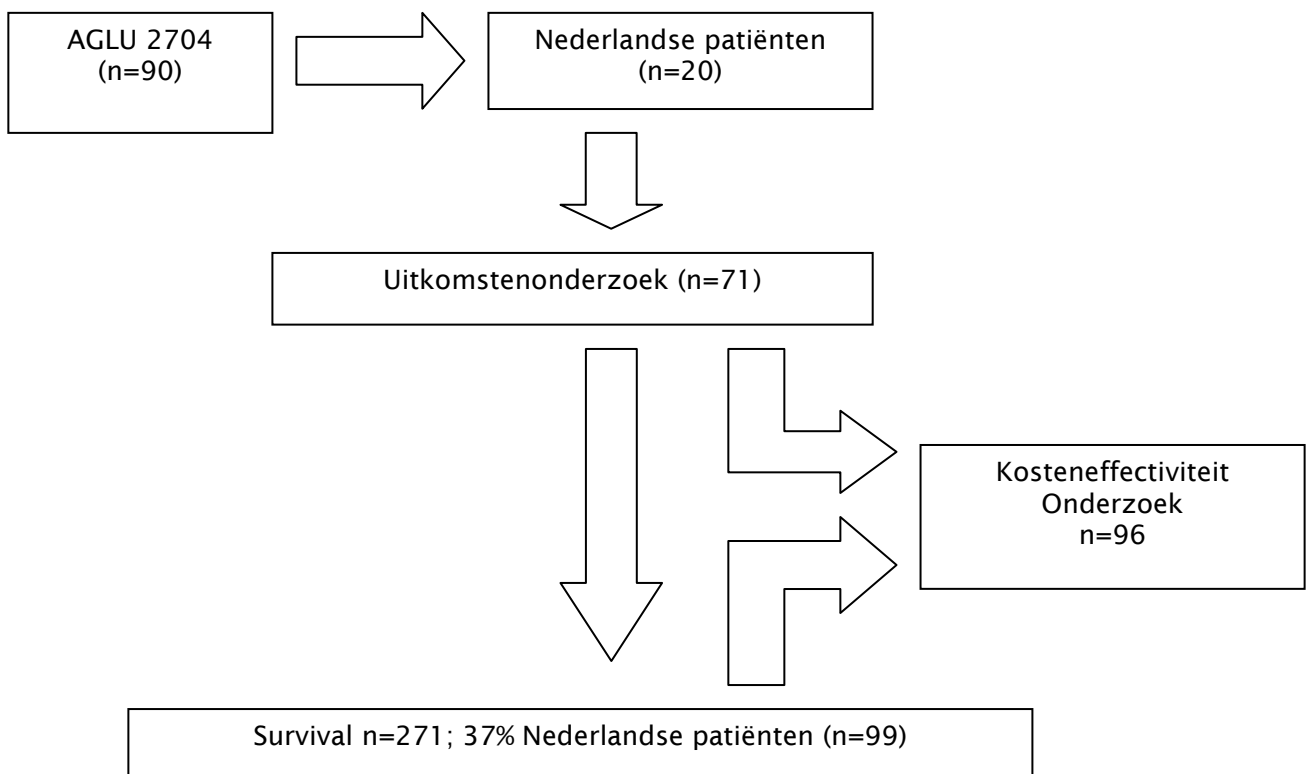
Kinderen: In Nederland is de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe bij 18 patiënten gediagnosticeerd in de kindertijd. Hiervan worden er 11 behandeld met alglucosidase alfa. De 7 niet-behandelde patiënten zijn niet opgenomen in tabel 1b. Drie van deze patiënten kwamen niet voor therapie in aanmerking, omdat de symptomen te licht waren. Twee patiënten waren overleden voordat therapie beschikbaar kwam en 2 andere patiënten zijn ernstig aangedaan maar krijgen wel enzymtherapie. In tabel 1b zijn de kenmerken gegeven van de 11 Nederlandse en 5 buitenlandse patiënten die de therapie in Nederland krijgen. Verder wordt naar de studie van Van Capelle verwezen. Hieraan namen in totaal 5 kinderen deel, allen behandeld in het Erasmus.<sup>7</sup>

Volwassenen: In Nederland zijn 100 volwassen patiënten met de ziekte van Pompe. Hiervan werden of worden 85 patiënten behandeld met enzymtherapie. Overige patiënten gaan of binnenkort beginnen met enzymbehandeling (n=6), of ze hebben dusdanig milde aandoeningen dat therapie nog niet nodig is (n=4) of er zijn andere redenen waarom zij niet met therapie beginnen (n=5). In tabel 1b zijn voor 71 patiënten, die geanalyseerd zijn de patiëntenkenmerken gegeven. Van de 85 patiënten hebben er 20 meegedaan aan de RCT (13 in de behandelarm en 7 in de placebo-arm). De kenmerken van deze patiënten in deze RCT kwamen grotendeels overeen met het uitkomstenonderzoek, maar de RCT bevatte geen patiënten die afhankelijk waren van een rolstoel of invasieve beademing. De patiënten die hebben deelgenomen in de RCT zijn ook meegenomen in het uitkomstenonderzoek.

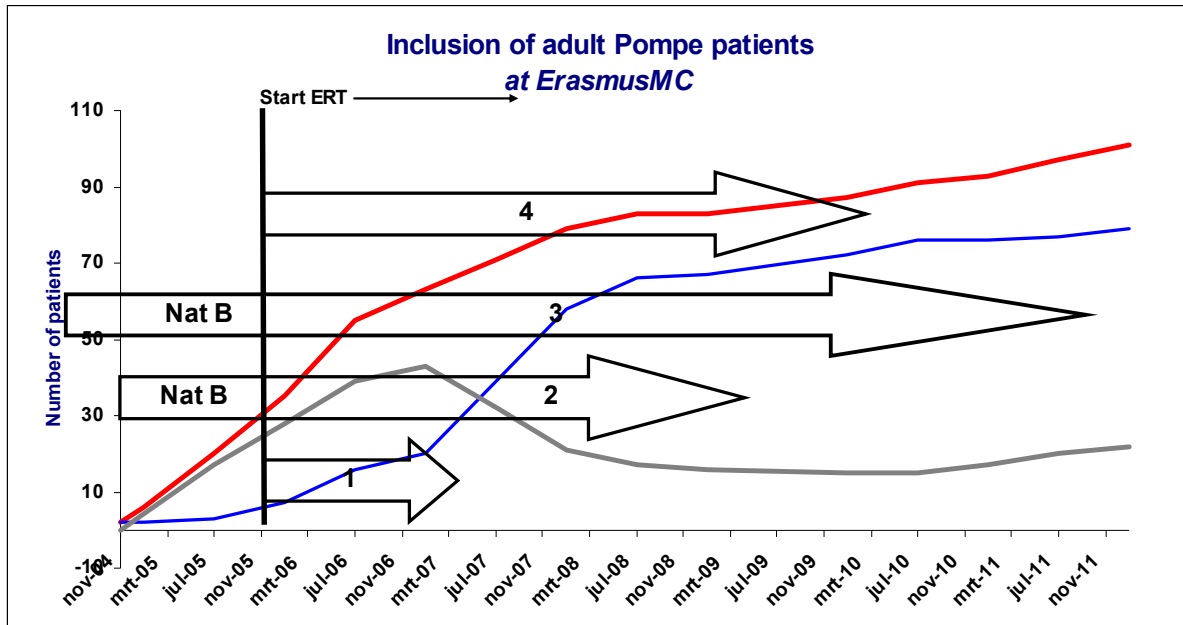
**Tabel 1b** Patiëntkenmerken uitkomstenonderzoek bij niet-klassieke patiënten met alglucosidase alfa behandeling.

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

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





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

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

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

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

**Discussie:**

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

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

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

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

### 3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

De geregistreerde effectieve dosering van alglucosidase alfa is vastgesteld op 20 mg per kg lichaamsgewicht per 2 weken.<sup>4</sup> Voor beide vormen zijn startcriteria gehanteerd:

- *klassieke vorm.* Momenteel worden 8 van de 9 kinderen behandeld met 40 mg/kg/week en 1 kind met 20 mg/kg/2 weken.\* Er wordt afgezien van behandeling bij patiënten met zeer ernstige spierzwakte en bedreigde respiratoire conditie.<sup>5</sup> De indicatie commissie van het Erasmus heeft besloten de inclusie criteria aan te scherpen. Indien gestart wordt met de behandeling wordt met de ouders vooraf besloten dat kinderen niet beademd zullen worden mocht dit tijdens behandeling nodig zijn. Kinderen zullen dan dus overlijden.

- *niet-klassieke vorm.* Deze patiënten zijn allen met de geregistreerde dosering behandeld.<sup>†</sup> Patiënten dienen een longfunctie van <80% en/of verminderde spierkracht hebben voordat ze in aanmerking komen voor behandeling.<sup>‡</sup>

Voor de patiënten met de klassieke vorm geeft de aanvrager aanvullende informatie, die suggereert dat vroeg gestart moet worden met de hogere dosering van 40 mg/kg/week. Dit leidt uit ervaring van de aanvrager tot betere pulmonale functie (minder luchtweginfecties en staking van zuurstofsuppletie). Plasma concentratie van alglucosidase alfa, intracellulaire enzymconcentratie en halfwaarde tijd spelen alle een rol bij de beslissing tot dosisverhoging. Deze waarden zijn echter niet gegeven.

**Discussie:** Uit onderzoeken is niet naar voren gekomen dat een verhoging van de dosering tot verhoging van klinische effectiviteit leidt maar wel leidt een verhoging van bijwerkingen.<sup>4,5‡</sup> De aanvrager heeft gereageerd dat tegenwoordig middels langzamere toediening de infusiegerelateerde bijwerkingen beheerst worden. Het bewijs voor deze hogere dosering ontbreekt, en wordt enkel onderbouwd door expert opinie. Wel bericht de EPAR dat de iets lagere dosering (40 mg/kg/2 weken) vaker wordt gegeven aan patiënten met een CRIM negatieve status (patiënten zonder resterende GAA activiteit) en dat deze patiënten een grotere kans hadden op inhiberende antilichamen. Wat de startcriteria betreft krijgen zeer ernstig aangedane patiënten met de klassieke vorm geen behandeling. Uitkomsten kunnen daardoor beter zijn dan die van sommige klinische studies.

Stopcriteria voor de klassieke patiënten behandeld met 40 mg/kg/week: besloten is geen beademing wordt gegeven mochten patiënten deze nodig hebben. Deze patiënten gaan dan dood. Stopcriteria voor de niet-klassieke patiënten zijn:

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

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

\* Indicatiestelling behandeling met Myozyme. Patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe. Bijlage 5 van de aanvraag.

† Indicatiestelling behandeling met Myozyme. Patiënten met de 'late-onset' ziekte (klassieke vorm) van Pompe. Bijlage 6 van de aanvraag.

‡ In de EPAR staat letterlijk: "In study AGLU01602/AGLU02403, no differences between the 20mg/kg and 40 mg/kg dosing groups were observed on survival, invasive ventilator free survival, or any ventilator-free survival, nor were there any clear differences between the 2 dose groups on any of the other main clinical efficacy parameters." Dit betreft 20 mg/kg en 40 mg/kg per 2 weken.

### 3.c. Klinische effectiviteit

#### *klassieke vorm*

##### *Achtergrond bij klassieke vorm*

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

##### *Uitkomstenonderzoek bij klassieke vorm*

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

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

#### *niet-klassieke vorm*

*Kinderen met de niet-klassieke vorm* Data voor 16 kinderen werd geanalyseerd. Als historische controle werden gegevens gebruikt van kinderen behandeld in het Erasmus MC.<sup>7</sup>

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

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

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

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

Echter, in het artikel Van Capelle staat dat de 5% afname per jaar een lichte overschatting is en dat in een ander cohort een afname van 1,6% was gevonden. Wat betreft spierkracht lijkt figuur 5 van het uitkomstenonderzoek een bewerking te zijn van een grafiek uit de Van Capelle publicatie.<sup>7</sup>

Mogelijk zijn de gevonden toenames in spierkracht ook (gedeeltelijk) toe te wijzen aan de groei naar volwassenheid. De aanvrager geeft in reactie nog aan dat patiënten aantoonbare ziekteverschijnselen als spierzwakte spitsvoeten, scoliose en/of beperkte longfunctie/beademingsbehoefte waardoor dit niet geheel aan groei naar volwassenheid te wijten is. Echter, gezien de geringe ondersteuning die de kostengegevens voor onbehandelde kinderen met de niet-klassieke vorm van deze ziekte tonen, zijn ernstige invaliditeiten niet bij alle kinderen aan de orde.

#### *volwassenen met de niet-klassieke vorm*

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

<sup>5</sup> De leeftijden waren 3 maanden, 2,4 maanden, 3,4 maanden, 3,9 maanden, 6,3 maanden, 6,7 maanden, 12,3 jaar en twee keer 12,6 jaar.

LONGFUNCTIE: Pulmonair functioneren was afgenomen bij deze patiënten (n=66) t.o.v. normaalwaarden; in zittende houding was het pulmonair functioneren afgenomen bij 59% v.d. patiënten, en in liggende houding was het functioneren afgenomen bij 82% v.d. patiënten. De FVC in zittende houding nam 1% af per jaar, en in liggende houding 1,3%. Dit is in lijn met eerdere studies.

In het uitkomstenonderzoek is voor 62 patiënten gevonden dat de FVC 0,05 percentage punten toeneemt binnen 1 jaar onderzoek. De p waarde was niet significant (p=0,92).

In de RCT waren studieresultaten voor 20 van de 71 geïncludeerden afkomstig van patiënten, die in het Erasmus werden behandeld. Na 78 weken nam de longfunctie bij deze patiënten 3,4% toe (gemeten als FVC).<sup>9</sup>

SPIERKRACHT: Bij de onderzochte patiënten (n=51) nam spierkracht af met 1,2% per jaar (gemeten met de MRC sumscore). De Hand Held Dynamometry (HDD) sumscore nam 2,8% per jaar af. In het uitkomstenonderzoek is de MRC sumscore bij 69 patiënten 1,43 percentage punten toegenomen en de HDD 4,04 percentage punten bij 64 patiënten. In vergelijking met het natuurlijke verloop is dit 3,33 percentage punten voor de MRC en 7,87 percentage punten voor de HDD. Beide waarden waren significant (p<0,001). Er waren subgroepanalyses gedaan naar patiënten met een langere ziekteduur en slechtere longfunctie t.o.v. kortere ziekteduur en normale longfunctie. Beide parameters versnelden de jaarlijkse afname in MRC sumscore, FVC, of HDD. In de RCT was de geschatte gemiddelde verandering van uitgangswaarde +25,13 meter op de 6MWT.

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

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

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

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

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

#### Discussie bij volwassenen met de niet-klassieke vorm

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

stabiel en daalt mogelijk zelfs (zie extensie van de RCT).<sup>12</sup> Uit de data van de RCT blijkt dus dat enzymbehandeling een tijdelijke verbetering geeft, maar dat de stijgende lijn niet aanhoudt.

- De aanvrager heeft additionele overzichten gegeven over goede reageerders, matige reageerders en slechte reageerders. De criteria waarop de indeling gebaseerd is ontbreken. Het is niet duidelijk welke respons als "goed" bestempeld wordt.
- Mogelijk zijn meer harde uitkomsten nog niet mogelijk binnen deze tijdsperiode.

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

### 3.d. Kwaliteit van leven

#### *Klassieke vorm*

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

#### *kinderen met de niet-klassieke vorm*

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

#### *volwassenen met de niet-klassieke vorm*

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

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

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

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

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

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

<sup>††</sup> Het is niet duidelijk of dit dezelfde patiënten zijn als in het uitkomstenonderzoek of dat deze patiënten uit Nederland komen.

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

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

### **3.e. Kosten**

De aanvrager bepaalt de directe medische kosten, directe niet-medische kosten, en indirecte niet-medische kosten. Voor de directe medische kosten van de behandeling worden alleen de kosten van de medicatie meegenomen. Door gebrek aan data zijn infusiegerelateerde kosten niet meegenomen. De kosten zijn bepaald voor het jaar 2009. Het merendeel van de kosten zijn bepaald door een zelf-in te vullen vragenlijst betreffende "health economics".<sup>##</sup>

De bottom-up methode is gebruikt om de totale directe medische kosten te berekenen. Verder werden referentie eenheidsprijzen uit de Nederlandse handleiding voor kostenonderzoek gebruikt en gecorrigeerd voor inflatie. Informele zorg werd gewaardeerd op basis van de "shadow price" methode. Verlies aan productiviteit werd berekend volgens de frictiemethode.

#### *klassieke patiënten*

De totale behandelkosten met alglucosidase alfa zijn €452.604,00 per patiënt per jaar. Overige jaarlijkse kosten zijn bepaald op €53.202, vnl. veroorzaakt door thuiszorg (41%) en informele zorg (36%). De aanvrager merkt op dat productieverlies bij deze jonge patiënten geen rol speelt.

#### *niet-klassieke patiënten*

Totale kosten waren jaarlijks €22.475 voor onbehandelde patiënten en €20.732 (uitgezonderd de kosten voor enzymbehandeling) voor behandelde patiënten. Opgemerkt wordt dat patiënten met "ambulatory support" of beademing hogere kosten hebben. Niet-behandelde patiënten kosten jaarlijks resp. € 33.246 en € 41.485 terwijl behandelde patiënten € 28.595 en € 33.806 kosten (uitgezonderd de kosten voor enzymbehandeling).

#### Discussie:

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

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

## **4. Methoden kosteneffectiviteitsonderzoek**

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

---

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

#### 4.a. Analyse techniek

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

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

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

#### 4.b. Studieperspectief

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

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

#### 4.c. Vergelijkende behandeling

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

Conclusie:

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

#### 4.d. Tijdshorizon

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

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

#### 4.e. Studiepopulatie

In het farmaco-economische model zijn de klassieke patiënten (n=8) gebruikt en de adulte, niet-klassieke patiënten (n=96). De gemiddelde leeftijd van de klassieke patiënten was 4 jaar en die van de niet-klassieke patiënten was 50,5 jaar. De aanvrager geeft aan dat de meest ernstige patiënten als eerste werden behandeld, wat tot bias in de resultaten heeft kunnen leiden.

De niet-adulte, niet-klassieke patiënten zijn niet in deze analyse meegenomen, omdat er nagenoeg geen data beschikbaar waren voor de kosten, utiliteiten en overleving van de niet-behandelde, niet-adulte, niet-klassieke patiënten.

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

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

#### 4.f. Uitkomstmaten

De volgende uitkomstmaten zijn onderzocht in de farmaco- economische evaluatie:

- Kwaliteit van leven (utiliteiten): de utiliteiten zijn bepaald op basis van de EQ-5D.
- Overleving: voor de klassieke vorm van de ziekte zonder alglucosidase alfa therapie is de overleving afgeleid uit Kishnani et al. 2006.<sup>23</sup> De overleving voor behandelde klassieke patiënten is afkomstig uit Kishnani et al. 2009.<sup>22</sup> Voor de overleving bij de niet-klassieke vorm van de ziekte wordt uitgegaan van de IPA/Erasmus MC Pompe Survey (de resultaten staan beschreven in de Güngör studie) en van de overlijdensrisico's van de algehele Nederlandse bevolking. De andere uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek worden hier buiten beschouwing gelaten.

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

#### 4.g. Kosten

In het uitkomstenonderzoek werden directe kosten binnen de gezondheidszorg, directe kosten buiten de gezondheidszorg en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg geschat. De kosten worden per item gespecificeerd in aantal gebruikers, gemiddeld aantal per patiënt met standaarddeviatie en het bereik van de kosten. Ook de infusiegerelateerde kosten zijn meegenomen.

De kostprijzen voor directe medische kosten zijn gebaseerd op de volgende bronnen: Oostenbrink et al. en NZa tarieflijsten.<sup>17</sup>

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

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

*Kosten van de standaardbehandeling:* deze zijn niet gegeven.

*Kosten van alglucosidase alfa behandeling:* zie tabel 5.

*Indirecte niet-medische kosten:*

- De kosten van informele zorg worden berekend volgens de vragenlijst mantelzorg en de "shadow friction method". Volumes, kosten en totale kosten ontbreken.

- Verlies aan productiviteit wordt bepaald via de SF-HLQ (= "short form of the Health and Labour questionnaire" en de "friction cost method". De volumes, kosten en totale kosten ontbreken.

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

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



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

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

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

#### 4.h. Discontering

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

#### 4.i. Modelstructuur

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

##### *klassieke patiënten:*

De gebruikte cyclusstuur was 0,5 jaar. De grootte van het gevolgde cohort was 8 patiënten. De base case waarden voor leeftijd en ziekteduur waren gezet op 0. Transitiekansen werden niet relevant geacht voor het model. Het model is enkel gebaseerd op overleving, utiliteiten en kosten. Omdat bij kinderen geen utiliteiten konden worden bepaald, zijn de utiliteiten afgeleid van de utiliteiten gevonden bij volwassen patiënten. De uitkomsten in het model varieerden alleen in verschillen in overleving tussen de 2 armen. Kosten waren alleen beschikbaar voor patiënten welke alglucosidase alfa behandeling kregen. Voor patiënten die dit niet kregen, zijn de kosten voor behandelde patiënten gebruikt min de behandelingskosten. De volgende aannames zijn gebruikt:

1. In beide behandelarmen zijn de utiliteiten gelijk gesteld aan de utiliteiten bij volwassen patiënten en is verondersteld dat deze constant bleven in de tijd.
2. De overlevingskansen van de patiënten in Kishnani et al. 2009 studie<sup>55</sup> komen overeen met de Nederlandse populatie.<sup>22,23</sup>
3. De kosten-coëfficiënten zijn gelijk in beide behandelarmen.
4. Resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de toekomst.

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

##### *niet-klassieke, adulte patiënten:*

De gebruikte cyclus is 1 jaar. De grootte van het cohort dat is gevolgd is 96 patiënten.<sup>\*\*\*</sup> De aanvrager geeft aan dat in de base-case de gemiddelde leeftijd en gemiddelde ziekteduur bij de start van de therapie zijn gebruikt. Transitiekansen werden niet relevant geacht voor het model. Er is gebruik gemaakt van een "random effects regression model". Hiervoor worden de volgende argumenten aangedragen:

1. De ziekte heeft een geleidelijk verloop en er zijn geen vooraf gedefinieerde gezondheidstoestanden voor de ziekte van Pompe, noch zijn er algemeen gebruikte, internationaal erkende maten voor de ernst van de ziekte.
2. Het ontwikkelen van zulke gezondheidstoestanden is niet mogelijk omdat het klinische veld nog consensus moet bereiken.
3. Het definiëren van gezondheidstoestanden lijkt arbitrair.

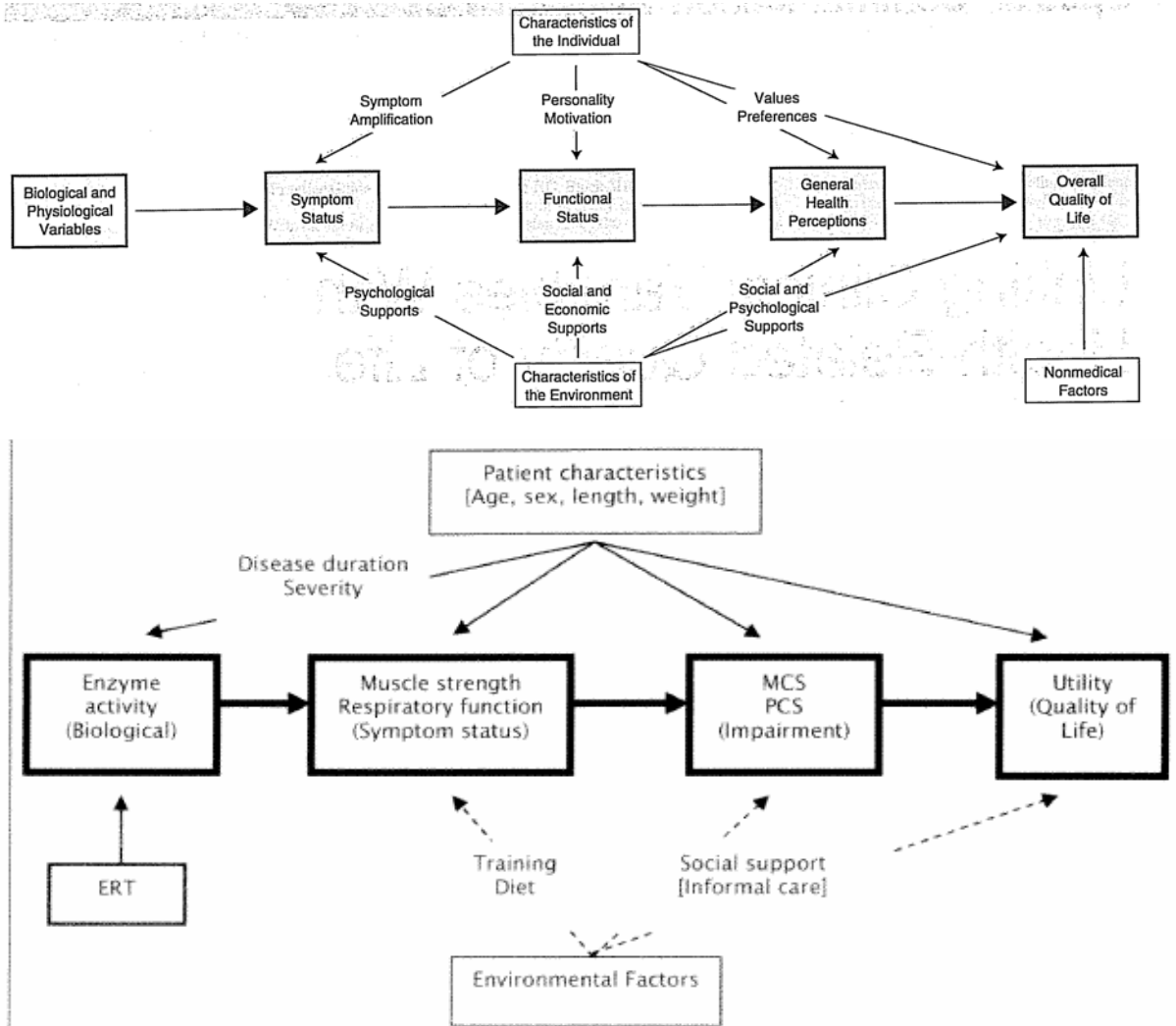
<sup>55</sup> De Kishani studie wordt besproken in het FT dossier. In deze studie is de overleving bepaald voor patiënten die werden behandeld met enzymtherapie.

<sup>\*\*\*</sup> Dit lijken zowel de 85 volwassen patiënten te zijn als de 11 kinderen met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. In de analyse is echter uitgegaan van de gemiddelde leeftijd voor de volwassen patiënten.

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

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

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



1. **KLINISCH ZIEKTEMODEL:** Dit is gebaseerd op een het Wilson-Cleary model (zie figuur 3). De eerste entiteit (biological) is de enzym activiteit. De 2e entiteit (symptom status) is de spierkracht (gemeten middels de MRC score) en de adempunctie (gemeten middels de FVC score). De 3e entiteit (functionele gezondheid) is uitgedrukt middels de "mental component scale" (MCS) en de "physical component scale" (PCS) van de SF-36 vragenlijst. Voor de 4e entiteit, utiliteiten, werd de EQ-5D gebruikt. De aanvrager geeft aan dat zij naging of het "random effects regression model" de waarden van de werkelijke populatie benadert.

2. **KOSTENMODEL:** In het model voor kosten-effectiviteit zijn de kosten en effecten voor 2 cohorten gemodelleerd. De kenmerken van de patiënten (leeftijd, geslacht, en duur van de ziekte) zijn hierbij constant gehouden. De utiliteiten zijn gemodelleerd op basis van het klinische ziektemodel.

3. **OVERLEVINGSMODEL:** In het overlevingsmodel wordt bij de onbehandelde arm uitgegaan van het gepubliceerde onderzoek van Güngör en in de behandelde arm van de overlijdenskansen van de Nederlandse bevolking.

De gebruikte aannames waren:

1. De in de steekproef gevonden gegevens zijn representatief voor de gehele Pompe populatie
2. Overlevingsschattingen voor het behandelde cohort zijn bestudeerd middels 2 scenario's

### 3. Resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de toekomst.

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

Discussie: De CFH heeft de volgende aanmerkingen op het gebruik van dit model:

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

Conclusie: De CFH heeft de volgende vragen bij de gekozen modelstructuur:

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

#### 4.j. Inputparameters

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

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

Conclusie: De inputparameters zijn voldoende onderbouwd.

#### 4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd voor patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe:

- De utiliteiten werden gevarieerd met een standaarddeviatie. De base case waarde was 0,6, de lagere limiet 0,48 en de hogere limiet 0,72. De overlijdensrisico's zijn gevarieerd, met het hoogste gevonden risico en het laagste risico.
- De kosten voor het onbehandelde cohort zijn gevarieerd naar helemaal geen kosten en dubbele kosten.
- De tijdshorizon is gevarieerd van 15 jaar naar 5 jaar en 30 jaar.

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe:

- Mannen waren zwaarder dan vrouwen.

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

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

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

#### **4.l. Probabilistische gevoeligheidsanalyses**

##### *klassieke vorm*

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

##### *niet-klassieke vorm*

De aanvrager deed probabilistische gevoeligheidsanalyses over de volgende parameters:

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

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

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

#### **4.m. Scenario analyses**

##### *klassieke vorm*

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

##### *niet-klassieke vorm*

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

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

### **5. Resultaten doelmatigheidsonderzoek**

#### **5.a Incrementele en totale effecten**

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

##### *klassieke patiënten*

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

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

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

**niet-klassieke patiënten**

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

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

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

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

Conclusie: De CFH acht de resultaten als voldoende.

**5.b Incrementele en totale kosten**

*resource gebruik:* De aanvrager geeft aan dat dit model de output per resource gebruik niet vermeldt, omdat vanwege de opzet van de data verzameling het verschil tussen eerste jaar, tweede jaar, en latere jaren niet kon worden aangeleverd.

*overige incrementele en totale kosten:* Tabel 6 beschrijft de totale en incrementele kosten van standaard behandeling ten opzichte van behandeling met alglucosidase alfa. Bij een disconteringspercentage van 4% blijkt dat alglucosidase alfa toevoeging leidt tot € 1 mln., € 3 mln., of € 5 mln. meer kosten dan standaardbehandeling alleen over een periode van 15 jaar bij resp. klassieke patiënten die behandeld werden met 20 mg/kg/2weken, of met 40 mg/kg/week, of bij niet-klassieke volwassen patiënten. De kosten van de standaardbehandeling waren €32.349 voor de klassieke patiënten en € 208.067 voor de niet-klassieke patiënten. Bij de niet-klassieke patiënten werd verder nog € 23.203 en € 53.264 gevonden voor de indirecte kosten bij patiënten met standaardbehandeling versus alglucosidase behandeling.

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

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

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

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

### 5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

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

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

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

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

### 5.d Univariante gevoeligheidsanalyses

#### klassieke patiënten

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

In de base case analyse is voor klassiek infantiele patiënten utiliteit geschat op basis van expert opinie - vanwege de lage leeftijd van patiënten kon de EQ-5D niet bij voldoende patiënten worden afgenomen om kwaliteit van leven te schatten. De waarde voor utiliteit is gevarieerd om te bepalen hoe dat de resultaten beïnvloedt. De limieten voor de analyses zijn bepaald op basis van de base case kwaliteit van leven waarde +/- 20% (range 0,48 - 0,60).

Bij een lagere waarde voor kwaliteit van leven nemen de QALY winsten af. Kosten veranderen niet ten opzichte van de base case analyse. Dit leidt tot een hogere kosteneffectiviteitsratio. Bij een utiliteit van 0,48 zijn de kosten per QALY geschat op €1,1 miljoen. Bij een utiliteit van 0,72 neemt

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

Wegens een gebrek aan data met betrekking tot kwaliteit van leven bij klassiek infantiele patiënten is niet duidelijk hoe de kwaliteit van leven verandert in de behandelde groep. In de base case analyse is de kwaliteit van leven voor deze groep constant gehouden. Om te testen wat de invloed is van deze assumptie op de ICER is de utiliteit na start van therapie in de behandelde groep gelijkgesteld aan 1, het theoretische maximum voor kwaliteit van leven.

De kosten per QALY nemen af tot €532.987 bij de analyse waarin het maximale effect van ERT op utiliteit wordt verondersteld. De ICER op basis van kosten per gewonnen levensjaar verschilt niet ten opzichte van het base case scenario. In deze analyse zijn kosten per gewonnen QALY en kosten per gewonnen levensjaar bijna gelijk.

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

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

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

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

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

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

Discussie klassieke patiënten:

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

*niet-klassieke patiënten*

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

In het best case scenario is overleving in de behandelde groep gelijk gesteld aan de overleving in de Nederlandse bevolking, gebaseerd op gegevens van CBS. Zodoende geeft dit scenario de meest optimistische schatting van de effecten van ERT op overleving.

In dit scenario neemt de levensverwachting over een periode van 15 jaar toe met bijna 3 jaar. Utiliteiten zijn gelijk aan de base case analyses. In dit scenario worden over een 15 jarige periode 2 QALY's gewonnen door therapie. De incrementele kosten in dit scenario zijn geschat op €5,2 miljoen. Voor dit scenario zijn de kosten per gewonnen QALY geschat op €2,6 miljoen. Per gewonnen levensjaar zijn kosten geschat op €1,8 miljoen.

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

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

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

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

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

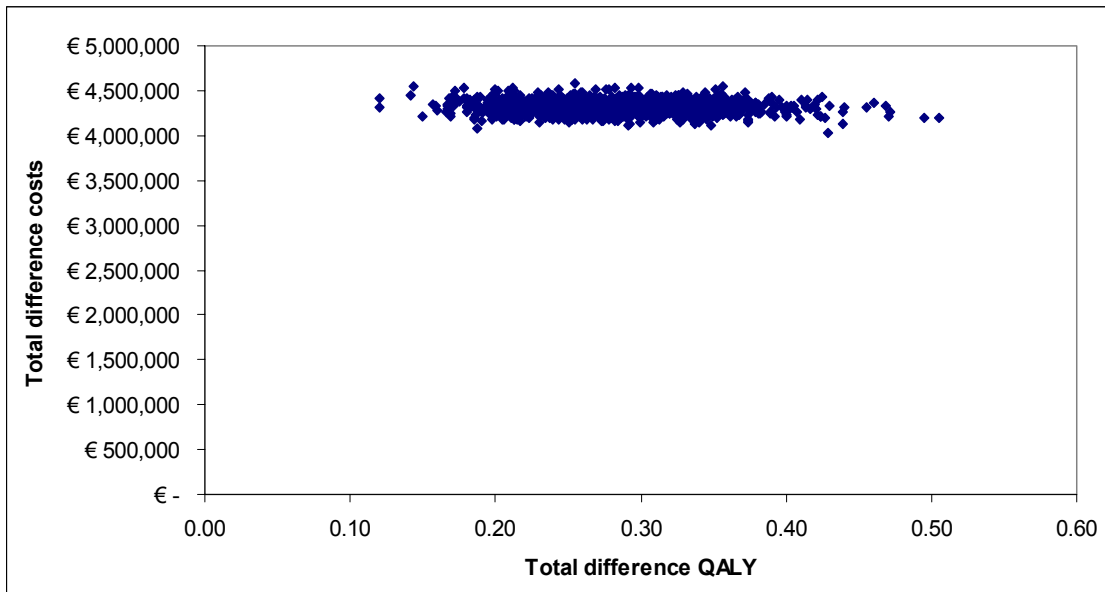
Conclusie: De CFH is van mening dat de univariate scenario analyses voldoende zijn.



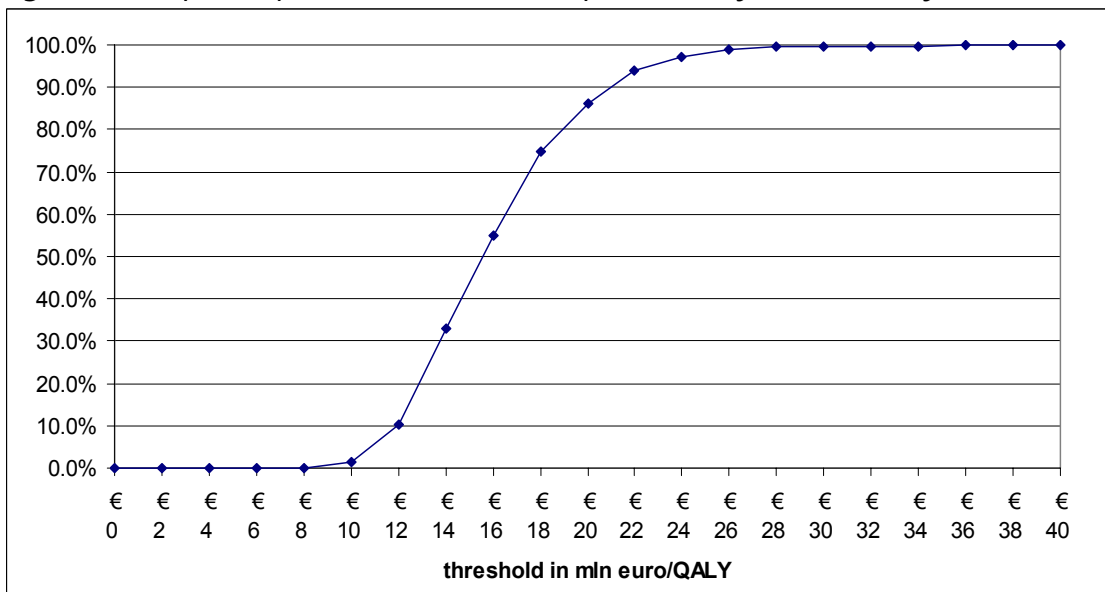
## 5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De probabilistische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd.

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



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



Conclusie: De probabilistische gevoeligheidsanalyses zijn voldoende.

## 6. Overwegingen en conclusie

### Doeltreffendheid

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

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

Zaaknummer: 2010026475 - DEFINITIEF - Pagina 23 van 25

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

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

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

### **Kosteneffectiviteit**

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

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

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

## **7. Literatuur**

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

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