

Rapport

**Advies alglucosidase alfa (Myozyme®)
bij de indicatie 'ziekte van Pompe'**
Op basis van het herbeoordelingsrapport van de CFH

Op xx xx xxxx uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

Uitgave

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

Volgnummer

Afdeling

ZORG-ZA

Auteur

Inhoud:

pag.

1	Samenvatting
3	1. Inleiding
3	1.a. Onderwerp
3	1.b. Aanleiding voor advies
3	1.c. Beoordelingskader
4	1.c.1. Vier pakketprincipes
4	1.c.2. Beoordelingsfases
5	1.d. Leeswijzer
6	2. Relevante wet- en regelgeving
6	2.a. Te verzekeren risico's en prestaties
6	2.a.1. Geneeskundige zorg
6	2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk
7	3. Assessment
7	3.a. Noodzakelijkheid
7	3.a.1. Inleiding
7	3.a.2. Ernst van de ziekte (ziektelast)
8	3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren
9	3.b. Effectiviteit
9	3.b.1. Inleiding
9	3.b.2. Resultaten en conclusies
11	3.c. Kosteneffectiviteit
11	3.c.1. Inleiding
11	3.c.2. Resultaten en conclusies
13	3.d. Uitvoerbaarheid
13	3.d.1. Inleiding
13	3.d.2. De elementen
15	4. Appraisal
15	4.a. Advies
15	4.a.1. De pakketcriteria
20	4.a.3. Overwegingen met invloed op de weging
22	5. Voorlopige conclusie CVZ
22	5.a. Reactie bestuurlijke consultatie
22	5.b. Advies ACP
23	6. Eindoordeel CVZ
24	Literatuurlijst

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport alglucosidase alfa (Myozyme®)

2. Feitelijk kostenbeslag alglucosidase alfa (Myozyme®)
3. Rapport uitkomstenonderzoek alglucosidase alfa (Myozyme®)

Samenvatting

<i>Aanleiding voor advies</i>	De aanleiding voor dit concept advies is dat het CVZ uitsluitsel moet geven of de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' gehandhaafd dan wel beperkt dient te worden, of dat het geneesmiddel van de te verzekeren prestaties dient te worden uitgesloten.
<i>Aandoening</i>	De ziekte van Pompe is niet veel voorkomende, progressieve spierziekte en wordt veroorzaakt door een tekort aan α -glucosidase. Over het algemeen is er een omgekeerde correlatie tussen de ernst van de ziekte en de mate van α -glucosidase activiteit. Er zijn twee aantoonbare verschillende vormen van de ziekte van Pompe, namelijk de klassieke en de niet-klassieke vorm. Bij patiënten met de klassieke vorm is er bijna geen α -glucosidase activiteit. Zonder behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) overlijden deze patiënten over het algemeen tijdens het eerste levensjaar. Bij de niet-klassieke vorm is de mate van enzymactiviteit variabel. In Nederland heeft 98% van de patiënten met de niet-klassieke vorm 10–20% van de normale α -glucosidase activiteit. Bij onbehandelde patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe is de mediane leeftijd 55 jaar (range: 23 tot 77 jaar).
<i>Weging vier pakketcriteria</i>	Het advies van het CVZ is gebaseerd op een weging van vier pakketcriteria, of te wel 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'. Het CVZ is tot de volgende conclusies gekomen:
<i>Noodzakelijkheid</i>	<ul style="list-style-type: none">• De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe is waarschijnlijk 0,90 of hoger. De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de niet-klassieke vorm varieert tussen 0,28 en 0,52 (afhankelijk van de mate van invaliditeit en het stadium van de ziekte). Bij de 'niet-typische' infantiele vorm is de ziektelast waarschijnlijk hoger en komt de waarde meer in de buurt van de ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm. De kosten van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) variëren tussen €0,4 en €0,7 miljoen per patiënt per jaar. De kosten zijn te hoog om die door een individu te laten bekostigen. De ziekte rechtvaardigt een claim op de solidariteit.
<i>Effectiviteit</i>	<ul style="list-style-type: none">• Alglucosidase alfa (Myozyme®) heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten met de ziekte van Pompe. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is dus bewezen effectief bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe. Echter, het behandelingseffect bij patiënten met de niet-klassieke vorm is over het algemeen beperkt.
<i>Kosteneffectiviteit</i>	<ul style="list-style-type: none">• Het uitkomstenonderzoek biedt voldoende onderbouwing voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit en doelmatigheid. Bij patiënten met de klassieke vorm ligt de

kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme®) tussen €0,3 miljoen en €0,9 miljoen per QALY (afhankelijk van de dosering). Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio rond €15 miljoen per QALY. De verhouding tussen de kosten en baten is acceptabel voor patiënten met de klassieke vorm, indien de geregistreerde dosering wordt toegediend. De verhouding is onacceptabel voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

Uitvoerbaarheid

- De verwachting is verder dat het doorvoeren van een aanspraakbeperking geen onoverkomelijke organisatorische en juridische problemen zal opleveren. De totale budgetimpact van alglucosidase alfa (Myozyme®) is hoog, namelijk €44 miljoen in 2010 en het CVZ verwacht niet dat dit in de toekomst (sterk) zal dalen. Het handhaven van de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) bij alle vormen van de ziekte van Pompe is niet haalbaar en houdbaar. *PM, na consultatie.*

Concept advies CVZ Het CVZ adviseert de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om gericht in te grijpen. De belangrijkste redenen hiervoor zijn:

Beperken aanspraak

- Bij de klassieke vorm van de ziekte van Pompe dient een patiënt circa 3 jaar behandeld worden voor een overlevingswinst van 2 jaar, terwijl een patiënt met de niet-klassieke vorm waarschijnlijk meer dan 40 jaar behandeld moet worden voor een overlevingswinst van 2 jaar.
- De totale budgetimpact van alglucosidase alfa (Myozyme®) is hoog, namelijk €44 miljoen in 2010. Het aandeel van de niet-klassieke vorm is groter (~85%) dan die van de klassieke vorm (~15%).
- De verhouding tussen de kosten en baten is onacceptabel voor patiënten met de niet-klassieke vorm.

Het CVZ is van oordeel dat de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe' op dit moment wettelijk beperkt dient te worden tot patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

Veldraadpleging PM

Advies ACP PM

Advies CVZ PM

1. Inleiding

1.a. Onderwerp

De ziekte van Pompe is niet veel voorkomende, progressieve spierziekte en wordt veroorzaakt door een tekort aan α -glucosidase. Over het algemeen is er een omgekeerde correlatie tussen de ernst van de ziekte en de mate van α -glucosidase activiteit.

Er zijn twee aantoonbare verschillende vormen van de ziekte van Pompe, namelijk de klassieke en de niet-klassieke vorm. Bij patiënten met de klassieke vorm is er bijna geen α -glucosidase activiteit. Bij de niet-klassieke vorm is de mate van enzymactiviteit variabel. In Nederland heeft 98% patiënten met de niet-klassieke vorm 10-20% van de normale α -glucosidase activiteit.

1.b. Aanleiding voor advies

Toetsing beleidsregel

De aanleiding voor dit concept advies is dat het oorspronkelijk de bedoeling was dat het CVZ uitsluitsel zou geven over de continuering van de voorlopige opname van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe' in de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) beleidsregel weesgeneesmiddelen. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft in het herbeoordelingsrapport geadviseerd over de farmacotherapeutische waarde¹, het feitelijk kostenbeslag² en het uitkomstenonderzoek³. Per 15 mei 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens in het herbeoordelingsrapport aangewend dienen te worden voor advies in het kader van voorwaardelijke pakkettoelating. In dit rapport heeft het CVZ beoordeeld of de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' gehandhaafd dan wel beperkt dient te worden, of dat het geneesmiddel van de te verzekeren prestaties dient te worden uitgesloten.

In de volgende paragrafen gaat het CVZ in op de procedurele stappen met betrekking tot dit advies.

1.c. Beoordelingskader

Geneesmiddelen vallen onder verschillende artikelen van de Zorgverzekeringswet. Voor alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' geldt dat het valt onder artikel 2.4 van het Besluit Zorgverzekering (Bzv), namelijk geneeskundige zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden.

Open omschrijving De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg (artikel 2.4, Bzv) is open omschreven.

Dit betekent dat een zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch-specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

1.c.1. Vier pakketprincipes

Criteria voor uitsluiten van het pakket of beperken aanspraak

Het CVZ bepaalt aan de hand van de weging van vier pakketprincipes of de aanspraak op een geneesmiddel, dat op zich voldoet aan bovenstaande wettelijke criteria, gehandhaafd dan wel beperkt dient te worden, of dat het geneesmiddel van de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw) dient te worden uitgesloten. De vier pakketprincipes zijn: 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit' (dat overeenkomt met de wettelijke term 'stand van de wetenschap en de praktijk'), 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'.

1.c.2. Beoordelingsfasen

Wetenschappelijke toetsing (assessment)

Het CVZ is eerst gestart met de wetenschappelijke toetsing (assessment). Tijdens deze fase heeft het CVZ zoveel mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens verzameld over de ziektelast, effectiviteit, kostenbeslag, kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing. Basis hiervoor is het dossier dat is ingediend voor de continuering van plaatsing op de

CFH

beleidsregel van de NZa. Na het verzamelen van de gegevens, heeft het CVZ de onafhankelijke Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) om advies gevraagd. De CFH heeft de ziektelast¹, therapeutische waarde¹, feitelijke kosten van alglucosidase alfa (Myozyme[®])², kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing van alglucosidase alfa (Myozyme[®]) in de dagelijkse praktijk³ beoordeeld. Vast onderdeel van de totstandkoming van het herbeoordelingsrapport is een externe inhoudelijke raadpleging van belanghebbende partijen (o.a. fabrikant, beroepsgroep, patiëntenvereniging en zorgverzekeraar).

Raadpleging belanghebbende partijen

Maatschappelijke toetsing (appraisal)

Zodra de CFH haar definitieve advies heeft vastgesteld, wordt gestart met de maatschappelijke toetsing (appraisal) door de adviescommissie pakket (ACP). Vast onderdeel van de totstandkoming van het advies is een externe raadpleging van belanghebbende partijen (zie pagina 21). Na het verwerken van de reacties van de belanghebbende partijen die tijdig zijn binnengekomen, zal het concept advies worden voorgelegd aan de ACP.

Raadpleging belanghebbende partijen

Advies ACP

De ACP baseert zijn advies op de conclusies van de CFH en de additionele relevante informatie die door het CVZ verzameld is in kader van de toetsing of toepassing van het geneesmiddel in het belang van de volksgezondheid is.⁴ De ACP komt tot een oordeel door de vier pakketcriteria gezamenlijk te wegen.

Weging van alle pakketcriteria

Definitief advies CVZ

Op basis van dit concept advies en het advies van de ACP zal het Raad van bestuur van het CVZ tenslotte een definitief advies uitbrengen aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Leeswijzer

1.d. Leeswijzer

Het rapport is als volgt opgebouwd. De relevante wet- en regelgeving is uitgeschreven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 vat het CVZ de wetenschappelijke toetsing samen (assessment). Hoofdstuk 4 beschrijft de maatschappelijke weging van de pakketcriteria in samenhang (appraisal). In hoofdstuk 5 staat de voorlopige conclusie van het CVZ, de reacties uit de bestuurlijke consultatie en het advies van de ACP. Het eindoordeel van het CVZ staat beschreven in hoofdstuk 6.

2. Relevante wet- en regelgeving

De vergoeding van geneesmiddelen is in de Zorgverzekeringswet (Zvw) geregeld. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is een behandeling die onder verantwoordelijkheid van een medisch specialist plaatsvindt. In dit hoofdstuk volgt een uitleg van dit wettelijk kader.

2.a. Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

2.a.1. Geneeskundige zorg

Zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (artikel 2.4, lid 1, Bzv). Alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' valt onder de noemer 'zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden'.

2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Bzv. Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en dienstenⁱ.

ⁱ "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg" geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen

3. Assessment

In dit hoofdstuk vat het CVZ de conclusies van het advies van de CFH samen. De CFH spreekt zich voornamelijk uit over de ziektelast¹, effectiviteit¹, kostenbeslag², kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing³. Andere bestanddelen uit het assessment zijn door het CVZ in kaart gebracht. Dit geldt met name voor de informatie over de pakketcriteria 'noodzakelijkheid' en 'uitvoerbaarheid'.

Wetenschappelijke toetsing op t=4 (herbeoordeling)

De wetenschappelijke toetsing (assessment) is een herbeoordeling, want alglucosidase alfa (Myozyme®) is bij de indicatie 'ziekte van Pompe' al in 2007 (tijdstip 0 (t=0)) beoordeeld door de CFH voor voorlopige opname op de beleidsregel weesgeneesmiddelen. In 2007 zijn echter niet alle vier pakketcriteria getoetst. De huidige toetsing beschrijft de stand van zaken vier jaar na toelating op de beleidsregel (t=4).

3.a. Noodzakelijkheid

3.a.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' wordt bekeken of de ziekte of benodigde zorg een claim op de solidariteit rechtvaardigt, gegeven de culturele context.⁵ Bij de beoordeling van 'noodzakelijkheid' gaat het om twee verschillende aspecten. Op de eerste plaats gaat het om de ernst van de ziekte (of te wel de ziektelast). Bij het berekenen van de ziektelast wordt bekeken of de ernst van de ziekte een beroep op collectieve zorg rechtvaardigt. Op de tweede plaats gaat het om de noodzaak om een behandeling ook daadwerkelijk te verzekeren. Voor het bepalen of zorg noodzakelijk te verzekeren is, wordt onderzocht of het maatschappelijk gezien nodig is of aangewezen is om een zorginterventie te verzekeren.⁵

3.a.2. Ernst van de ziekte (ziektelast)

Klassieke (infantiele) vorm

De meest ernstige vorm van de ziekte is de klassieke (infantiele) vorm. Bij deze patiënten is er bijna geen α -glucosidase activiteit (<1% van de normale enzymactiviteit).⁶ Door het gebrek aan enzymactiviteit treedt een zeer snel progressieve stapeling van glycogeen op met als gevolg een zeer snelle destructie van de skeletspieren (inclusief hart en longen).

Ernst van de ziekte

De klassieke vorm van de ziekte van Pompe gaat gepaard met hypertrofische cardiomyopathie, leververgroting, zwakte en hypotonia. Indien een patiënt niet behandeld wordt, overlijdt de patiënt over het algemeen in het eerste levensjaar aan hartfalen of onvoldoende functioneren van de hartspieren.

Ziektelast klassieke vorm

De ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe is waarschijnlijk 0,90 of hoger.¹

Niet-klassieke

Bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe is er een

<i>vorm</i>	spectrum van fenotypes. De leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert en de mate van ziekteprogressie varieert tussen patiënten. De meest ernstige vorm is de 'niet-typische' infantiele vorm (<1% van de normale enzymactiviteit). Deze vorm komt voor bij ~2% van de patiënten met de niet-klassieke vorm en bij het merendeel van deze groep patiënten is het hart aangedaan. Over het algemeen belanden deze patiënten al voor hun 18 ^e in een rolstoel en/of zijn afhankelijk van beademingsapparatuur. Bij de andere patiënten met de niet-klassieke vorm is het hart meestal niet aangedaan. In Nederland heeft 98% van de patiënten met de niet-klassieke vorm 10 tot 20% van de normale enzymactiviteit. ⁷ Over het algemeen is er een omgekeerde correlatie tussen de ernst van de ziekte en de mate van α -glucosidase activiteit. ⁶
<i>Ernst van de ziekte</i>	Vijftig procent van de patiënten met de niet-klassieke vorm is 38 jaar of ouder op het moment van de diagnose (range leeftijd: 1 tot 68 jaar). ⁷ Tien tot vijftien jaar na de diagnose is 50% van de patiënten afhankelijk van een rolstoel en/of beademing. ⁸ De mediane leeftijd bij overlijden is 55 jaar (range: 23 tot 77 jaar) en 27 jaar na de diagnose is 50% van de patiënten nog in leven. ⁷ In tegenstelling tot bij de klassieke vorm, is respiratoir falen de grootste doodoorzaak bij patiënten met de niet-klassieke vorm.
<i>Ziektelast niet-klassieke vorm</i>	De ziektelast bij patiënten met de niet-klassieke vorm varieert tussen 0,28 en 0,52 (afhankelijk van de mate van invaliditeit en het stadium van de ziekte). ¹ Bij de 'niet-typische' infantiele vorm is de ziektelast waarschijnlijk hoger en komt de waarde meer in de buurt van de ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm.
<i>3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren</i>	
<i>Zorgverzekering als een instrument</i>	Alglucosidase alfa (Myozyme [®]) valt onder de te verzekeren prestaties 'geneeskundige zorg, zoals medisch specialisten plegen te bieden'. De kosten van een behandeling van ziekte van Pompe zijn over het algemeen structureel en niet voorzienbaar. Verder hebben patiënten verschillende comorbiditeiten die ook zorgkosten teweeg brengen. Daarbij zijn er voor een individuele patiënt geen relevante besparingen die opwegen tegen de kosten van een behandeling (zoals bijvoorbeeld bij stoppen met roken interventies).
<i>Kosten alglucosidase alfa</i>	De apotheekinkoopprijs (AIP) van alglucosidase alfa (Myozyme [®]) per flacon is €556,50. ² De gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe ligt rond €0,7 miljoen. ² Dit bedrag is hoger dan verwacht, omdat 8 van de 9 kinderen een hogere dosering dan de geregistreerde dosering kregen (40 mg/kg per week in plaats van 20 mg/kg per twee weken). De gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt met de niet-klassieke vorm ligt rond €0,4 miljoen. ² De gemiddelde kosten zijn dermate hoog dat de behandeling in aanmerking kan komen voor collectieve verzekering. Het is niet aannemelijk dat het collectief
<i>Collectief verzekeren</i>	

verzekeren van de behandeling belangrijke (gewenste of ongewenste) gedragsveranderingen tot gevolg heeft (zoals bijvoorbeeld bij Viagra®).

3.b. Effectiviteit

3.b.1. Inleiding

Stand van wetenschap en praktijk

Bij het pakketprincipe 'effectiviteit' wordt bekeken of het geneesmiddel doet wat er in de breedste zin van wordt verwacht.⁵ Om te voldoen aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk' dient het te beoordelen geneesmiddel gelijkwaardig te zijn aan, of meerwaarde te hebben ten opzichte van, de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. Het CVZ betreft zowel de gunstige als de ongunstige effecten in deze afweging.⁹ Wordt op basis van de beoordeelde gegevens de conclusie therapeutische 'gelijkwaarde' of 'meerwaarde' getrokken, dan betreft het zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Conclusie t=0: meerwaarde

De eindconclusie op t=0 was dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft, mede doordat dat alglucosidase alfa (Myozyme®) het eerste geneesmiddel dat beschikbaar kwam voor deze aandoening. Echter, bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe waren er onvoldoende gegevens om de effectiviteit te beoordelen. Alglucosidase alfa (Myozyme®) voldeed op t=0 aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

In het farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport van de CFH¹ is beoordeeld of alglucosidase alfa (Myozyme®) nog steeds voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

3.b.2. Resultaten en conclusies

Gunstige effecten bij de klassieke vorm

Uit klinische studies en het uitkomstenonderzoek heeft de CFH geconcludeerd dat de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe wijzen op een verlenging van de overleving. Na 36 maanden behandelen was 49% van de behandelde patiënten en 2% van de onbehandelde patiënten nog in leven. De gemiddelde overlevingswinst is circa 2 jaar. Verder was er een sterke verbetering van de cardiomyopathie en bij een kwart van de patiënten ontwikkelde de motoriek zich dusdanig dat deze patiënten zelfstandig konden lopen.

Uit de gegevens van het uitkomstenonderzoek bleek dat 8 van de 9 patiënten in Nederland werden behandeld met dosering van 40 mg/kg per week in plaats van de geregistreerde van 20 mg/kg per 2 weken. Mogelijk dat de geregistreerde dosering onvoldoende effectief is in de Nederlandse dagelijkse praktijk.

Gunstige effecten bij de niet-

Bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe zijn de resultaten van de behandeling met alglucosidase alfa

klassieke vorm (Myozyme®) over het algemeen beperkt. In de 'randomized clinical trial' (RCT) nam na 78 weken behandelen het gemiddeld aantal meters dat binnen 6 minuten afgelegd werd toe van $332 \pm 127^{\text{ii}}$ naar 358 ± 141 meter (gemiddelde verschil = 25 meters (95% BI: 10 tot 40)).¹⁰ Bij onbehandelde patiënten bleef het afgelegde aantal meters stabiel (gemiddelde verschil = -3 meter (95% BI: -24 tot 18)). Verder nam de gemiddelde geforceerde vitale capaciteit (FVC; een maat voor de longfunctie) bij behandelde patiënten toe van $55,4 \pm 14,4\%$ naar $56,7\% \pm 16,3\%$ (gemiddeld verschil = 1,2% (95% BI: -4,1 tot -0,3)) en bij onbehandelde patiënten af van 53,0% naar 50,7% (gemiddelde verschil -2,2% (95% BI: -0,2 tot 2,6)). De kwaliteit van leven voor de start van de studie en aan het einde studie veranderde niet bij behandelde en onbehandelde patiënten. Verder suggereerden de geëxtrapoleerde data van het Nederlandse uitkomstenonderzoek dat patiënten met de niet-klassieke vorm die behandeld worden met alglucosidase alfa (Myozyme®) gemiddeld 0,25 jaar langer leven dan onbehandelde patiënten bij een tijdshorizon van 15 jaar (of te wel na maximaal 15 jaar behandelen).

Ongunstige effecten Over het algemeen wordt de behandeling goed verdragen al hoewel enkele patiënten een sterke overgevoeligheid voor alglucosidase alfa (Myozyme®) ontwikkelden. Het geven van een hogere doseringen kan gepaard gaan met meer bijwerkingen.

Vergelijking tussen t=0 en t=4 Op tijdstip (t)=0 concludeerde de CFH dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde had bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe, maar dat de effectiviteit bij de niet-klassieke vorm onvoldoende was aangetoond. De primaire uitkomstmaat voor de klassieke vorm op t=0 was overleving en voor de niet-klassieke vorm was het spierkracht, spierfunctie en longfunctie. Deze uitkomstmaten komen overeen met de uitkomstmaten op t=4. Op t=4 zijn meer studies beschikbaar waaronder een 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 uiteindelijk afhankelijk wordt van de beademing en de motorische ontwikkelingsmijlpaal 'lopen' nooit bereikt. De resultaten voor de niet-klassieke vorm van de ziekte tonen trends tot verbetering, maar de klinische relevantie van de resultaten is onduidelijk. Er zijn aanwijzingen dat er een geringe levensverlenging optreedt. In de RCT en in de Nederlandse dagelijkse praktijk was geen verbetering op de uitkomstmaat kwaliteit van leven gevonden.

Eindconclusie CFH Bij de behandeling van ziekte van Pompe heeft alglucosidase

ⁱⁱ ± standaard deviatie

alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

3.c. Kosteneffectiviteit

3.c.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe ‘kosteneffectiviteit’ wordt bekeken of de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel is.⁵ De kosteneffectiviteit van een geneesmiddel is de indruk van de efficiëntie van het gebruik van een geneesmiddel bij een specifieke indicatie, in een bepaald doseringsschema, in een specifieke patiëntenpopulatie in vergelijking tot de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling op dat moment.¹¹ In het rapport uitkomstenonderzoek van de CFH⁵ is bepaald of de kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa (Myozyme®) valide is vastgesteld.¹² Het CFH beoordeeld dus niet of de kosteneffectiviteitsratio van een geneesmiddel acceptabel of te hoog is.

3.c.2. Resultaten en conclusies

Doel	Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie ‘ziekte van Pompe’ de kosteneffectiviteit en de doeltreffende toepassing ⁱⁱⁱ van alglucosidase alfa (Myozyme®) in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk vast te stellen.
Opzet uitkomstenonderzoek	Het Erasmus MC heeft een patiëntregistratie opgezet. In deze registratie werden 139 patiënten met de ziekte van Pompe (klassieke en niet-klassieke vorm) geïncludeerd. Patiënten die in aanmerking kwamen voor behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) hadden een geforceerde vitale capaciteit van <80% ^{iv} en/of verminderde spierkracht. Het effect van alglucosidase alfa (Myozyme®) werd vergeleken met best ondersteunende zorg.
16 Kinderen met de klassieke vorm	Sinds 1999 zijn gegevens van 16 patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe verzameld. Twee patiënten daarvan werden niet behandeld met alglucosidase alfa (Myozyme®) en de gegevens van twee patiënten werden niet geïncludeerd in de statistische analyse.
In 2011: 75% van de patiënten in leven	Van de 12 patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe waren in 2011 9 patiënten (75%) nog in leven. De oudste patiënt was 12,6 jaar. De 3 patiënten (25%) die overleden, stierven toen ze 8 maanden, 4 jaar en 4 jaar oud waren.

ⁱⁱⁱ Er is sprake van een 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.

^{iv} Bij een geforceerde vitale capaciteit van 80% wordt de longfunctie als abnormaal beschouwd; bij capaciteit van 50% wordt een patiënt over het algemeen verwezen naar de thuisbeademingsteam; bij capaciteit van 30–40% wordt nachtelijke thuisbeademing vaak noodzakelijk; bij capaciteit van 15–20% wordt patiënt grotendeels of volledig afhankelijk van beademing.

Hogere dosering	Acht van de 9 patiënten (89%) werden behandeld met dosering van 40 mg/kg per week in plaats van de geregistreerde dosering van 20 mg/kg per 2 weken. Het is onduidelijk op basis van welke klinische gegevens besloten is om tot een behandeling met de hogere dosering over te gaan en of er pogingen zijn gedaan om de dosis weer omlaag te brengen. Mede daardoor concludeerde de CFH dat de doeltreffendheid van de hogere dosering van alglucosidase alfa (Myozyme®) vooralsnog onvoldoende onderbouwd is.
Kosten/QALY bij de klassieke vorm	De kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme®) ligt rond €0,3 miljoen per 'quality adjusted life year' (QALY) als de geregistreerde dosering wordt toegediend en rond €0,9 miljoen per QALY als patiënten behandeld worden met een dosering van 40 mg/kg per week.
18 Kinderen met de niet-klassieke vorm	In Nederland zijn 18 patiënten met de niet-klassieke vorm gediagnosticeerd in hun kindertijd. Vijf van deze patiënten werden niet behandeld, omdat hun symptomen te licht waren of doordat de patiënt al overleden was voordat het geneesmiddel beschikbaar kwam. Verder zijn in Nederland
100 Volwassenen met de niet-klassieke vorm	100 volwassen patiënten gediagnosticeerd. Van de 100 patiënten zijn 85 patiënten (85%) begonnen met de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®). Verder verwachtte de behandelend arts dat 6 patiënten (6%) binnenkort met de behandeling zouden starten. Alle patiënten met de niet-klassieke vorm werden behandeld met de geregistreerde dosering. In de statistische analyse werden de gegevens van 71 volwassen patiënten (50% van de patiënten was 40 jaar en ouder) geïnccludeerd.
In 2011: 94% van de patiënten in leven	In 2011 waren 4 van de 71 volwassen patiënten (6%) overleden. De 4 patiënten stierven toen ze 55, 55, 61 en 77 jaar oud waren nadat ze 2 tot 33 maanden behandeld waren. De geëxtrapolerde data van het uitkomstenonderzoek suggereerden dat patiënten met de niet-klassieke vorm die
Overlevingswinst = 0,25 jaar na 15 jaar	behandeld worden met alglucosidase alfa (Myozyme®) gemiddeld 0,25 jaar langer leven dan onbehandelde patiënten bij een tijdshorizon van 15 jaar en gemiddeld 1,6 jaar na een periode van 40 jaar.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven van de 72 onbehandelde patiënten was gelijk aan die voor de 73 behandelde patiënten.
Kosten/QALY bij de niet-klassieke vorm	Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio rond €15 miljoen per QALY. Kinderen met de niet-klassieke vorm zijn niet in deze berekening meegenomen.
Eindconclusie CFH	Het oordeel van de CFH is dat het uitkomstenonderzoek voldoende onderbouwing biedt voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit en doelmatigheid.

3.d. Uitvoerbaarheid

3.d.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe 'uitvoerbaarheid' wordt bekeken of het nu of later haalbaar en houdbaar is om een geneesmiddel te verwijderen uit het verzekerde pakket, dan wel de aanspraak te beperken. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: draagvlak, gevolgen voor zorgconsumptie, organisatie van de zorg, juridische problemen en budgetimpact.

3.d.2. De elementen

Consultatie belanghebbende partijen	De beroepsgroep, patiëntenvereniging en fabrikant zijn het eens met de conclusie van de CFH dat bij de behandeling van ziekte van Pompe alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Totale uitsluiting van alglucosidase alfa (Myozyme®) heeft dus hoogstwaarschijnlijk geen draagvlak.
Draagvlak	
Organisatie van de zorg	Indien besloten wordt om de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) te beperken, dan is er geen organisatorische aanpassingen bij zorgaanbieders nodig. Ook zal de
Bekostiging	bekostiging niet aangepast moet worden, aangezien de behandeling geen (essentieel) onderdeel is van een DBC. Er dient wel een aanpassing van het Besluit zorgverzekering plaats te vinden indien besloten wordt om de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) te beperken. Verder verwacht het CVZ dat bij zorgverzekeraars extra administratieve
Juridische gevolgen	belasting zal optreden. Indien nodig, kan de minister kiezen voor een overgangstermijn ('uitsluitpregeling').
Indicatie en administratie	
Gevolgen voor zorgconsumptie	Indien de aanspraak beperkt wordt dan verwacht het CVZ dat er bij een kleine groep patiënten ongewenste substitutie van de zorg plaats kan vinden door het geven van een zwaardere diagnose dan noodzakelijk. In de richtlijn van Kishnani et al. wordt namelijk geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met de klassieke en niet-klassieke infantiele vorm. ⁶ Indien er geen duidelijk onderscheid gemaakt kan worden tussen deze twee patiëntengroepen, is het mogelijk dat patiënten met de 'niet-typische' infantiele vorm de diagnose 'klassieke vorm van ziekte van Pompe' krijgen.
Budgetimpact	In 2009 was de omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe' rond €36 en in 2010 rond €44 miljoen. ² Het CVZ verwacht niet dat de budgetimpact in de toekomst (sterk) zal dalen. De behandelaren hebben bijvoorbeeld al aangegeven dat zij verwachten dat 6 patiënten met de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) zullen gaan starten. Daarbij was in het Nederlandse uitkomstenonderzoek de gemiddelde ziekteduur 8 jaar, terwijl de mediane ziekteduur 27 jaar is bij onbehandelde patiënten ⁷ . Of te wel de verwachte gemiddelde behandelduur is 19 jaar.

De exacte totale maatschappelijke zorgkosten van de behandeling van onbehandelde patiënten met de ziekte van Pompe zijn niet bekend. Echter, hoogstwaarschijnlijk zijn de totale maatschappelijke zorgkosten bij patiënten met de niet-klassieke vorm lager dan de jaarlijkse kosten van alglucosidase alfa (Myozyme®).

4. Appraisal

Gewogen oordeel

De wetenschappelijke toetsing (assessment) heeft duidelijke uitspraken over de ziektelast, effectiviteit, kostenbeslag en kosteneffectiviteit opgeleverd. In dit hoofdstuk geeft het CVZ een gewogen oordeel over alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe', door de vier pakketcriteria in samenhang te interpreteren.

Vraag

De maatschappelijke toetsing (appraisal) zal een antwoord geven op de volgende vraag:

- Adviseert het CVZ aan de minister van VWS om de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) te handhaven dan wel te beperken, of om het geneesmiddel te verwijderen van het te verzekeren pakket?

4.a. Advies

4.a.1. De pakketcriteria

Noodzakelijkheid

Patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe overlijden over het algemeen tijdens hun eerste levensjaar. De ziektelast bij deze vorm is 0,9 of hoger. Bij de niet-klassieke vorm is de korte termijn prognose aanzienlijk minder somber. Echter, patiënten overlijden nog steeds op een relatief jonge leeftijd.⁷ De ziektelast varieert bij deze vorm tussen de 0,28 en 0,90 en is afhankelijk van de mate van invaliditeit en leeftijd. De kosten van de behandeling (€0,4 en 0,7 miljoen per patiënt per jaar) zijn te hoog om die door een individu te laten bekostigen. Dit is mede doordat voor de patiënt als gevolg van de behandeling geen besparingen ontstaan die ook maar enigszins opwegen tegen de behandelkosten. Op basis van de gegevens vindt het CVZ een behandeling voor de ziekte van Pompe te rechtvaardigen. Maar welke?

Conclusie

noodzakelijkheid

De ziekte rechtvaardigt een claim op de solidariteit.

Effectiviteit

De conclusie van de CFH was dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij de klassieke vorm was er een mediane overlevingswinst van circa 2 jaar na een behandelduur van circa 3 jaar. Een aanzienlijke overlevingswinst na een kortdurende behandeling. Bij de niet-klassieke vorm is het behandelresultaat over het algemeen beperkt. Zo suggereren de geëxtrapolerde data van het Nederlandse uitkomstenonderzoek dat de overlevingswinst 0,25 jaar is na 15 jaar behandelen en 1,6 jaar na 40 jaar behandelen. Van andere gerapporteerde uitkomstmaten (bijvoorbeeld de longfunctie) is de klinische betekenis voor de patiënt onduidelijk. Verder lijkt het behandelresultaat per individu sterk te verschillen. Net als bij de klassieke vorm, kennen wij namelijk de succesverhalen over het effect van alglucosidase

alfa (Myozyme®) bij patiënten met de niet-klassieke vorm. Zo is er bijvoorbeeld het verhaal van een 64-jarige man die voor de start van de behandeling 24 uur per dag afhankelijk was van de beademingsapparatuur en alleen kleine bewegingen met zijn nek en handen kon maken, terwijl 18 maanden na de start van de behandeling hij nog maar 10–12 uur afhankelijk was van de beademingsapparatuur en 50 meter met behulp van een Zimmer frame kon lopen.¹³ Verder kon in een studie met 10 rolstoelgebonden patiënten na maximaal 2,5 jaar behandelen 1 patiënt opstaan uit zijn of haar rolstoel.¹⁴ Echter, de overgrote meerderheid van deze patiënten reageerden niet zo goed op de behandeling. Zo konden meerdere patiënten hun verloren gegane motorische vaardigheden niet herwinnen.¹⁴ De onbeantwoorde vraag is wie de patiënten zijn die goed reageren op de behandeling. Op dit moment zijn er geen resultaten van subgroepanalyses (bijvoorbeeld patiënten met zeer lage enzymactiviteit versus lage enzymactiviteit) waardoor er een onderscheid gemaakt kan worden tussen individuen die wel of niet goed reageren op de behandeling. Het is de vraag of dit in de toekomst wel kan. Op dit moment zijn er nog meer onbeantwoorde vragen. Bijvoorbeeld of patiënten die al in een vroeg stadium behandeld worden een betere kwaliteit van leven krijgen naarmate de behandeling langer duurt én of deze patiënten minder snel afhankelijk worden van de beademingsapparatuur en/of langer (zelfstandig) kunnen blijven lopen. De tijd is te kort geweest om vragen over het behandelingseffect op lange termijn (bijvoorbeeld na 15 jaar behandelen) te beantwoorden. De vraag is nu of deze kwesties een reden zijn om een beslissing over de vergoeding langdurig uit te stellen?

***Conclusie
effectiviteit***

Alglucosidase alfa (Myozyme®) is bewezen effectief bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe. Echter, het behandelingseffect bij patiënten met de niet-klassieke vorm is over het algemeen beperkt.

***Kosteneffectiviteit
bij weesgenees-
middelen***

Het CVZ is van mening dat kosteneffectiviteit als pakketcriterium consequent toegepast moet worden om het basispakket in de toekomst in stand te kunnen houden.¹⁵ Sommige partijen vinden dat dit pakketcriterium niet toegepast moet worden bij een weesgeneesmiddel. Tegenargumenten die naar voren gebracht zijn, zijn: weesgeneesmiddelen zijn nooit kosteneffectief, weesgeneesmiddelen hebben maar een beperkte budgetimpact vanwege het kleine aantal patiënten en het kleine aantal behandelde patiënten zorgt voor een te grote spreiding rond de kosteneffectiviteitsratio. Zijn deze argumenten voldoende om bij weesgeneesmiddelen een precedent te stellen en dit pakketcriterium (voorlopig) niet mee te nemen bij de beslissing over de vergoeding van een weesgeneesmiddel?

Precedent

Kosten per QALY

De CFH heeft vastgesteld dat het uitkomstenonderzoek voldoende onderbouwing biedt voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit. Bij patiënten met de klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme[®]) versus best ondersteunende zorg tussen €0,3 miljoen en €0,9 miljoen per 'quality adjusted life year'(QALY; afhankelijk van de dosering). Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio rond van alglucosidase alfa (Myozyme[®]) versus best ondersteunende zorg rond €15 miljoen per QALY. Uit univariate gevoeligheidsanalyses blijkt dat bij patiënten met de niet-klassieke vorm enkele parameters (behandelduur, ziekte duur, leeftijd) sterke invloeden hadden op de definitieve resultaten en dat dit resulteert in een grote spreiding, namelijk van €8 miljoen tot €39 miljoen. Het is nu aan de ACP en CVZ om te bepalen of de kosteneffectiviteitsratios acceptabel of te hoog zijn.

Criteria die een ongunstige kosteneffectiviteitsratio meer acceptabel maken

Er zijn een aantal criteria die een ongunstige verhouding tussen de kosten en baten acceptabel maken, namelijk de ziektelast^v, de zeldzaamheid van de ziekte^{vi}, en de risico's voor de gezondheid^{vii}. In het onderstaande toetsen wij in hoeverre alglucosidase alfa (Myozyme[®]) aan deze criteria voldoet. Indien de maximale kosten per QALY worden berekend op basis van de ziektelast zou de maximale acceptabele waarde voor de klassieke vorm €80.000 kosten per QALY zijn en voor de niet-klassieke vorm €45.000 kosten per QALY zijn.¹² De kosteneffectiviteitsratios van alglucosidase alfa (Myozyme[®]) liggen dus ver boven deze acceptabele grens. Echter, aangezien alglucosidase alfa (Myozyme[®]) een weesgeneesmiddel is voor een relatief klein aantal patiënten (prevalentie < 1:50.000), zou dit een argument kunnen zijn om de kosteneffectiviteitsdrempel te verhogen.¹² De "National Health Services Wales" heeft gesuggereerd om bij zo'n kleine patiëntengroep geneesmiddelen met een kosteneffectiviteitsratio's tussen £0,2 miljoen en £0,3 miljoen per QALY (of te wel tussen €0,25 en €0,37 miljoen per QALY) te vergoeden.¹⁶ De cruciale vraag is nu welke grens door de Nederlandse maatschappij acceptabel gevonden voor dit weesgeneesmiddel? Indien het criterium van €0,25 en €0,37 miljoen per QALY wordt aangehouden dan is de verhouding tussen de kosten en baten gunstig voor de klassieke vorm, indien de geregistreerde dosering wordt toegediend. De kosteneffectiviteitsratio van €15 miljoen ligt echter ver buiten die range.

^v De maatschappelijk zal eerder hoge kosten per QALY voor patiënten met een hoge ziektelast accepteren dan voor patiënten met een lage ziektelast.

^{vi} Wanneer een patiëntengroep klein is, zal de omzet van geneesmiddelen voor deze groep laag zijn. Dit betekent dat farmaceuten hun ontwikkelkosten moeilijk kunnen terugverdienen en een hogere prijs berekenen voor een weesgeneesmiddel. De overheid moet er echter voor zorgen dat patiënten niet de dupe worden van het feit dat zij een aandoening, ziekte of handicap hebben die sporadisch voorkomt.

^{vii} Wanneer een patiënt bij een verwaarlozing van zijn ziekte een gevaar kan gaan vormen voor zichzelf of zijn omgeving, kan het wegnemen van financiële obstakels zinvol zijn.

Op het moment dat er grote risico's ontstaan voor de volksgezondheid als patiënten niet behandeld worden, kan een ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel zijn. Hiervan is echter geen sprake bij de behandeling van de klassieke en niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe met alglucosidase alfa (Myozyme®).

Criteria die een ongunstige kosteneffectiviteitsratio minder acceptabel maken

Er zijn ook een aantal criteria die een ongunstige verhouding tussen de kosten en baten minder acceptabel maken, namelijk de onzekerheid over de doeltreffendheid van de interventie^{viii}, grote invloed van de patiënt op dosering^{ix} en budgetimpact.¹² In het onderstaande toetsen wij in hoeverre alglucosidase alfa (Myozyme®) aan deze criteria voldoet.

De CFH heeft geconcludeerd dat de doeltreffendheid van toediening van 20 mg alglucosidase alfa (Myozyme®) per kg per 2 weken bij patiënten met de ziekte van Pompe voldoende onderbouwd is. Echter, 8 van de 9 patiënten met de niet-klassieke vorm werden in Nederland behandeld met een hogere dosering. De doeltreffendheid van deze hogere dosering is vooralsnog onvoldoende onderbouwd. In een Engelse richtlijn wordt, gedurende de eerste 12 weken, een dosering van 20 mg/kg per week aanbevolen.¹⁷ Nederland is dus niet het enige land waar een hogere dosering wordt gegeven aan patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe. De hoogste dosering die in Nederland gegeven wordt, is echter wel het dubbele van wat in Engeland aanbevolen wordt.

Verder dient men restrictiever te zijn bij het vergoeden van interventies die een groot beslag leggen op het budget.¹² De totale budgetimpact van alglucosidase alfa (Myozyme®) is hoog, namelijk €44 miljoen in 2010.² Daarbij is het aandeel van de niet-klassieke vorm groter (~85%) dan die van de klassieke vorm (~15%). Volgens dit criterium zou de maatschappij dus eerder een ongunstige kosteneffectiviteitsratio accepteren bij de klassieke vorm dan bij de niet-klassieke vorm.

Conclusie kosteneffectiviteit

De verhouding tussen de kosten en baten is acceptabel voor patiënten met de klassieke vorm, indien de geregistreerde dosering wordt toegediend. De verhouding is onacceptabel voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

**Uitvoerbaarheid
Draagvlak**

Totale uitsluiting van alglucosidase alfa (Myozyme®) heeft geen draagvlak. Het beperken van de aanspraak tot patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe wordt gesteund door ... *PM, na consultatie.*

^{viii} Wanneer er grote onzekerheid bestaat over voorschrijven van de interventie buiten vastgestelde diagnose (een lage doeltreffendheid).

^{ix} Voor middelen waarbij de eigen invloed van de patiënt op dosering van de behandeling groot is, ligt het vergoeden van een geneesmiddel niet voor de hand.

Juridische gevolgen Indien gekozen wordt voor het beperken van de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) is een aanpassing van het Besluit zorgverzekeringen nodig. De verwachting is dat de aanpassing van het besluit op zich niet ingewikkeld is. Ook verwacht het CVZ geen al te grote administratieve belasting bij de zorgverzekeraars. Indien nodig, kan de minister besluiten dat een overgangstermijn nodig is. *PM, na consultatie.*

Budgetimpact Op t=0 was de kostenprognose van alglucosidase alfa (Myozyme®) €31 miljoen.¹⁸ In 2010 was het feitelijk kostenbeslag €44 miljoen², of te wel een stijging van circa 40% ten opzichte van t=0. Het CVZ verwacht niet dat het aantal patiënten dat behandeld wordt met alglucosidase alfa (Myozyme®) in de toekomst (sterk) zal dalen. Hierdoor ontstaat de vraag of in het huidige economische klimaat de behandeling nu én in de toekomst nog wel betaalbaar blijft? In totaal was de wereldwijde omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) €412 miljoen in 2010.¹⁹ Deze cijfers suggereren dat de investeringskosten inmiddels (bijna) zijn terugverdiend. Daarom rijst de vraag of er geen ruimte is voor de overheid om een andere financieringsovereenkomst met de fabrikant te sluiten.

Ethiek Stoppen met de vergoeding zal leiden tot een ethische discussie. Het zal voor patiënten en behandelaren moeilijk te verdragen zijn als dit geneesmiddel niet meer vergoed zal worden. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is namelijk effectief en verlengt de duur van het leven van patiënten met de klassieke vorm én hoogstwaarschijnlijk bij patiënten met de niet-klassieke vorm. Bij de klassieke vorm gaat de mediane leeftijd bij overlijden omhoog van ~1 jaar naar ~3 jaar na ~3 jaar behandelen en bij patiënten met de niet-klassieke vorm van 55⁷ naar ~57 jaar na 40 jaar behandelen. Het handhaven van de vergoeding kan ook resulteren in ethische discussie. Door de jaren heen is de maatschappij namelijk steeds meer gaan bijdragen aan de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) terwijl, door een toename van het aantal patiënten met de niet-klassieke vorm die behandeld worden, het rendement van de behandeling lager is geworden. Is dit terecht? De financieringsdruk voor nieuwe effectieve behandelmethoden is groot. Op den duur zal de pakketbeheerder vragen krijgen over de mate waarin weinig rendabele uitgaven, zoals voor de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe, een blokkade opwerpen voor het vergoeden van nieuwe, effectieve behandelingen voor andere ziekten. In een vervolgstadium kan er een ander ethisch dilemma ontstaan. Als de minister besluit om de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) te beperken, kan de discussie ontstaan of de behandeling gestaakt mag worden bij patiënten met een goede respons op de behandeling? Indien nodig, dan is het mogelijk om een alternatieve regeling op te stellen voor deze groep patiënten. Dit is bijvoorbeeld in het verleden

gebeurd bij fysiotherapie. *PM, na consultatie.*

Conclusie uitvoerbaarheid

Op grond van het bovenstaande, is het handhaven van de aanspraak van alglucosidase alfa (Myozyme®) bij alle vormen van de ziekte van Pompe niet haalbaar en houdbaar. *PM, na consultatie.*

4.a.2. Overwegingen met invloed op de weging^x

Weging van de pakketcriteria

Er zijn verschillende overwegingen die invloed uitoefenen op de vraag of de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) gehandhaafd dan wel beperkt dient te worden, of dat het geneesmiddel uit het te verzekerde pakket verwijderd dient te worden.

Ernstige ziekte

De ziekte van Pompe is een ernstige ziekte. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is effectief en verlengt de duur van het leven bij patiënten met de klassieke vorm én hoogstwaarschijnlijk bij patiënten met de niet-klassieke vorm. Het is daarmee effectiever dan symptomatische behandeling en indien het geneesmiddel wordt uitgesloten van het te verzekeren pakket is er geen alternatieve behandeling met vergelijkbaar effect beschikbaar.

Geen alternatieve behandeling

Verskil in rendement

Het rendement bij de twee verschillende vormen van de ziekte van Pompe is verschillend. Bij de klassieke vorm dient een patiënt circa 3 jaar behandeld worden voor een overlevingswinst van 2 jaar, terwijl een patiënt met de niet-klassieke vorm waarschijnlijk meer dan 40 jaar behandeld moet worden voor een overlevingswinst van 2 jaar. De behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de niet-klassieke vorm is hiermee een minder rendabele uitgave dan bij de klassieke vorm. Dit is ook weergegeven in de kosteneffectiviteitsratio, die zeer ongunstig is bij de niet-klassieke vorm.

Minder rendabele uitgave

Door de jaren heen is de maatschappij steeds meer gaan bijdragen aan de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) terwijl, door een toename van het aantal patiënten met de niet-klassieke vorm die behandeld werden met alglucosidase alfa (Myozyme®), het rendement van de behandeling lager is geworden. Is dit terecht? Mogelijk dat de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de niet-klassieke vorm doelmatiger kan. Het is echter op dit moment niet mogelijk om te voorspellen of een individu met de niet-klassieke vorm goed zal reageren op de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®). Het is de vraag of dit wel in de toekomst kan. Mogelijk dat de resultaten van het eerste behandeljaar gebruikt kunnen worden om te voorspellen of iemand baat heeft bij de behandeling én om indien nodig te behandeling te staken. Verder zou de behandeling minder kostenineffectief kunnen worden door een

Doelmatig

^x Gebaseerd op de data die nu beschikbaar zijn

Wereldwijde omzet Myozyme verlagings van apotheekinkooprij. In 2010 was de totale wereldwijde omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) €412 miljoen. Deze cijfers suggereren dat de investeringskosten inmiddels (bijna) zijn terugverdiend. Daardoor rijst de vraag of er geen ruimte is voor de overheid om een andere financieringsovereenkomst met de fabrikant te sluiten.

Prijs per gewonnen levensjaar Mogelijk dat de maatschappij het een ethisch dilemma vindt om een (al dan niet algemene) grens te stellen aan de prijs die de maatschappij bereid is om te betalen voor een gewonnen levensjaar. Dit is echter geen reden om het debat niet te voeren, zeker in tijden van economische crisis. De onbeantwoorde vraag is: hoeveel wil de maatschappij bij deze aandoening betalen voor een gewonnen levensjaar?

5. Voorlopige conclusie CVZ

Concept advies CVZ Het CVZ adviseert de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om gericht in te grijpen. De belangrijkste redenen hiervoor zijn:

- Bij de klassieke vorm van de ziekte van Pompe dient een patiënt circa 3 jaar behandeld worden voor een overlevingswinst van 2 jaar, terwijl een patiënt met de niet-klassieke vorm waarschijnlijk meer dan 40 jaar behandeld moet worden voor een overlevingswinst van 2 jaar.
- De totale budgetimpact van alglucosidase alfa (Myozyme®) is hoog, namelijk €44 miljoen in 2010. Het aandeel van de niet-klassieke vorm is groter (~85%) dan die van de klassieke vorm (~15%).
- De verhouding tussen de kosten en baten is onacceptabel voor patiënten met de niet-klassieke vorm.

Beperken aanspraak

Het CVZ is van oordeel dat de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe' op dit moment wettelijk beperkt dient te worden tot patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

5.a. Reactie bestuurlijke consultatie

Voor de bestuurlijke raadpleging is dit conceptrapport voorgelegd aan de Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en cc FIEG, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), de Nederlandse koepel van innovatieve farmaceutische industrie (Nefarma) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Naast bovenstaande partijen is dit conceptrapport voorgelegd aan de fabrikant van alglucosidase alfa (Genzyme), de subafdeling van metabole ziekten van de afdeling kindergeneeskunde van het Erasmus MC en de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN). X partijen hebben gereageerd.

5.b. Advies ACP

PM, na ACP vergadering.

6. Eindoordeel CVZ

Advies PM, na ACP vergadering.

College voor zorgverzekeringen

Literatuurlijst

- ¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ² College voor zorgverzekeringen. Feitelijk kostenbeslag alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ³ College voor zorgverzekeringen. Rapport uitkomstenonderzoek alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie ziekte van Pompe. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ⁴ College voor zorgverzekeringen. Procedure herbeoordeling intramurale geneesmiddelen. Diemen, 2010. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ⁵ College voor zorgverzekeringen. Pakketbeheer in de praktijk 2. Diemen, 2009. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ⁶ Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8:267–88.
- ⁷ Gungör 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 J Rare Dis* 2011; 6: 34.
- ⁸ Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005; 64: 2139–41.
- ⁹ College voor zorgverzekeringen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ College voor zorgverzekeringen. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹² College voor zorgverzekeringen. Het pakketprincipe kosteneffectiviteit achtergrondstudie ten behoeve van de 'appraisal' fase in pakketbeheer. Diemen, 2010. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹³ Update: Is ERT working? *Pompe Bulletin* 2009; 19: 22. Beschikbaar via www.glycogenoses.org.
- ¹⁴ European Medicine Agency. SmPC Myozyme®. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
- ¹⁵ College voor zorgverzekeringen. Voorwaardelijke toelating/ financiering van de zorg. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹⁶ Welsh Medicines Partnership. Alglucosidase alfa (Myozyme®). Wales, 2006. Beschikbaar via: www.wales.nhs.uk.
- ¹⁷ Dr. A. Chakrapani. Guidelines for the management of infantile Pompe disease. 2010. Beschikbaar via: www.specialisedservices.nhs.uk.
- ¹⁸ College voor zorgverzekeringen. Kostenprognose gebruik alglucosidase alfa (Myozyme®). Diemen, 2006. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹⁹ Genzyme. Feiten Genzyme Corporation. 2011. Geraadpleegd in juni 2012 via www.genzyme.nl.