

Rapport

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

Op 29 11 2012 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2012035967
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteur</i>	Dr. H. Schelleman

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	Samenvatting
6	1. Inleiding
6	1.a. Aandoening
6	1.b. Aanleiding
7	1.c. Beoordelingskader
7	1.c.1. Pakketcriteria
7	1.c.2. Beoordelingsfasen
8	1.d. Leeswijzer
9	2. Relevante wet- en regelgeving
9	2.a. Te verzekeren risico's en prestaties
9	2.a.1. Geneeskundige zorg
9	2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk
10	3. Wetenschappelijke toetsing (assessment)
10	3.a. Noodzakelijkheid
10	3.a.1. Inleiding
10	3.a.2. Ziektelast
11	3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren
12	3.b. Effectiviteit
12	3.b.1. Inleiding
12	3.b.2. Resultaten en conclusies
14	3.c. Kosteneffectiviteit
14	3.c.1. Inleiding
14	3.c.2. Resultaten en conclusies
16	3.d. Uitvoerbaarheid
16	3.d.1. Inleiding
16	3.d.2. De elementen
18	4. Maatschappelijke toetsing (appraisal)
18	4.a. Noodzakelijkheid
18	4.b. Effectiviteit
19	4.c. Kosteneffectiviteit
22	4.d. Uitvoerbaarheid
25	5. Voorlopige conclusie CVZ
25	5.a. Conceptadvies van CVZ
26	5.b. Raadpleging
26	5.c. Advies van ACP aan CVZ
33	6. Advies van CVZ aan VWS
36	Literatuurlijst

Bijlage(n)

1. Reacties van geconsulteerde partijen en spontane reacties
2. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport alglucosidase alfa (Myozyme®)
3. Feitelijk kostenbeslag alglucosidase alfa (Myozyme®)
4. Rapport uitkomstenonderzoek alglucosidase alfa (Myozyme®)

Samenvatting

Aanleiding

De aanleiding voor dit rapport is de recente herbeoordeling door het CVZ van alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe' na 4 jaar voorlopige opname op de Beleidsregel weesgeneesmiddelen. Deze beleidsregel bestaat niet meer en de gegevens van de herbeoordeling wenden wij nu aan voor pakketadvisering. Zodoende beoordelen wij in dit rapport of dit specialistische geneesmiddel blijft thuishoren in het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Aandoening

De ziekte van Pompe is een 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: hoe minder α -glucosidase-activiteit een patiënt heeft, hoe groter de kans op een ernstige vorm van de ziekte.

Er zijn twee 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 α -glucosidase-activiteit 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 bij overlijden 55 jaar (range: 23 tot 77 jaar).

Het doel van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) is het erfelijke tekort aan α -glucosidase aan te vullen, waardoor lysosomale glycogeenstapeling voorkomen of opgeheven wordt en de functie van hart- en skeletspieren herstelt of behouden blijft. In 2009 waren er 113 patiënten met de ziekte van Pompe. Van hen werden 9 patiënten met de klassieke vorm en 83 patiënten met de niet-klassieke behandeld met alglucosidase alfa (Myozyme®).

Toetsing aan de vier pakketcriteria

In dit rapport beoordeelt het CVZ het geneesmiddel alglucosidase alfa (Myozyme®) aan de hand van de vier pakketcriteria, 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'.

Beoordeling op het criterium noodzakelijkheid

Het CVZ is tot de volgende conclusies gekomen. De ernst van de ziekte en de hoogte van de behandelkosten zouden in beginsel behoud van het geneesmiddel in het

basispakket kunnen rechtvaardigen.

De vormen van de ziekte van Pompe kennen ten eerste een gemiddelde tot zeer hoge ziektelast. De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe is zeer hoog, naar verwachting 0,90 of hoger. De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de niet-klassieke vorm is meestal lager. Deze varieert bij de typische vorm tussen 0,28 en 0,52 (afhankelijk van de mate van invaliditeit). Bij de 'niet-typische' infantiele vorm van de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe komt de ziektelast meer in de buurt van de ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm.

De behandelkosten zijn verder te hoog om door een individu te laten bekostigen. De gemiddelde kosten van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) zijn bij de klassieke vorm rond de €0,7 miljoen per patiënt per jaar en bij de niet-klassieke vorm rond de €0,4 miljoen per patiënt per jaar.

Beoordeling op het criterium effectiviteit

Ook de effectiviteit van het geneesmiddel zou eveneens behoud in het basispakket kunnen rechtvaardigen, maar de effectiviteit verschilt voor de vorm van de ziekte en per patiënt.

Vastgesteld is dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de best ondersteunende zorg bij patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is dus bewezen effectief bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe.

Bij patiënten met de klassieke vorm wijzen de resultaten van kortdurende studies op een langere levensduur en een verbetering van de cardiomyopathie. Ook leerde 25% van de patiënten zelfstandig te lopen. Bij de niet-klassieke vorm bleken het gemiddeld aantal meters dat een patiënt binnen 6 minuten kon lopen en de longfunctie licht toe te nemen. Het behandel-effect verschilt dus sterk tussen patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm. Bij de niet-klassieke vorm is het behandel-effect over het algemeen beperkt. Verder zijn er op individueel niveau grote verschillen in het behandel-effect.

Beoordeling op het criterium kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit van het geneesmiddel zou behoud in het basispakket voor behandeling van patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe kunnen rechtvaardigen, maar echter niet voor de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

Bij patiënten met de klassieke vorm ligt de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme®)

tussen €0,3 en €0,9 miljoen per QALY (voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar) afhankelijk van de dosering. Bij de klassieke vorm achten wij de kosten in verhouding tot de gezondheidsopbrengst acceptabel.

Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio rond €15 miljoen per QALY. Dat deze verhouding zeer ongunstig is, komt met name door de relatief beperkte effecten. In het zeer positieve scenario dat de behandelde patiënten even lang leven als de gemiddelde Nederlander is de kosteneffectiviteitsratio €2,6 miljoen per QALY. Op basis van beschikbare evidence is het CVZ van mening dat het geneesmiddel niet kosteneffectief is bij patiënten met de niet-klassieke vorm.

Beoordeling op het criterium uitvoerbaarheid

Op basis van het criterium uitvoerbaarheid vinden wij het verdedigbaar om de behandeling voor patiënten met de klassieke vorm te blijven vergoeden uit het basispakket, ondanks de onvoldoende onderbouwing van de doeltreffendheid van de hogere dosering. Echter, bij patiënten met de niet-klassieke vorm vinden wij het niet goed verdedigbaar om de vergoeding van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) uit het basispakket te continueren.

Dit is mede door de relatief hoge kosten van het geneesmiddel van €44 miljoen in 2010 en gegeven het feit dat het overgrote deel van deze kosten toegeschreven wordt aan de behandeling van patiënten met de niet-klassieke vorm. Maar vanwege de grote verschillen in behandelingsresultaat tussen individuen met de niet-klassieke vorm, speelt de vraag of de gunstige gevallen dan niet tekort worden gedaan en hoe maatschappelijk aanvaardbaar dat is. Mogelijk zijn andere aanspraak- en bekostigingsmodellen voor dit geneesmiddel te overwegen.

Raadpleging

Belanghebbende partijen meenden onder andere dat kosteneffectiviteit in dit geval geen reden zou kunnen en mogen zijn om alglucosidase alfa (Myozyme®) uit te sluiten van het basispakket. Wij beschouwen kosteneffectiviteit echter als een essentieel pakketcriterium om solidariteit in de gezondheidszorg te kunnen blijven handhaven. In het regeerakkoord van 29 oktober 2012 staat in het hoofdstuk over zorg, onder het kop 'Stringenter pakketbeheer' (p.56) dat het criterium ('relatieve') kosteneffectiviteit wettelijk zal worden verankerd (www.kabinetsformatie2012.nl) In de specifieke situatie zien we onvoldoende reden om de ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel te vinden. Verder zou het tegen het huidige beleid van de minister van VWS en de Europese Unie ingaan om patiënten met een zeldzame aandoening een vergoeding te ontnemen waardoor hun lot kan

verbeteren. Verder gaven partijen aan dat het er grote verschillen zijn in het behandel-effect per individu. Ook wij hebben geconstateerd dat er een grote variatie is in het behandel-effect.

Advies van ACP aan CVZ De adviescommissie pakket (ACP) heeft in haar vergadering van 21 september gesproken over de vraag of dit geneesmiddel nog langer uit de collectieve middelen vergoed moet worden. De commissie heeft als belangrijkste taak om de uitkomsten van de toets aan de pakketcriteria te beoordelen in maatschappelijk perspectief en daarover te adviseren aan de Raad van Bestuur van het CVZ.

De commissieleden denken verschillend over de vraag of de (ongunstige) kosteneffectiviteit hier een doorslaggevend criterium mag zijn. De commissie adviseert om de behandeling onder voorwaarden te blijven bekostigen uit de collectieve middelen. De commissie vindt het namelijk niet aanvaardbaar dat deze weesgeneesmiddelen voor individuele patiënten niet langer collectief gefinancierd worden waardoor een mogelijk levensreddende behandeling voor hen niet meer toegankelijk is. De commissie adviseert daarom een bijzondere (financiële) regeling. Deze regeling bevordert een doeltreffende en doelmatige behandeling, juiste selectie van patiënten, urgent onderzoek, de daarvoor noodzakelijke patiëntregistratie en de bundeling/focus van expertise. De commissie bepleit daarnaast gericht beleid op de ontwikkeling, levering en prijsstelling van weesgeneesmiddelen. Er is voor dit type problemen nu eenmaal meer maatwerk in beleid nodig. Dan wordt het beter mogelijk het individuele zorgbelang van mensen met zeldzame ziekten en het algemene publieke belang te verenigen.

Advies van CVZ aan VWS Het geheel overziende, doet het CVZ de volgende aanbevelingen aan de minister van VWS.

- Stel een alternatieve financieringsvorm in, buiten het basispakket om, voor dure (wees)geneesmiddelen waarvoor een langjarige ervaring in de praktijk nodig is om de (kosten)effectiviteit vast te stellen. Dit maakt het mogelijk om bijvoorbeeld aan patiënten eisen te stellen, zoals participatie bij gegevensverzameling, die niet mogelijk zijn binnen het pakket. Als criteria voor aanwijzing kan men denken aan producten die meer dan €10.000 per patiënt per jaar kosten en/of meer dan €5 miljoen op jaarbasis aan macrokosten genereren, en bovendien toepassing vinden bij niet meer dan enkele honderden patiënten.
- Hevel alglucosidase alfa (Myozyme®) over vanuit het basispakket naar deze alternatieve financieringsvorm.
- Onderhandel met de fabrikant over kostenreductie van het

geneesmiddel. Dit vanwege de grote onzekerheid over de effectiviteit van het geneesmiddel op de lange termijn.

- Bespreek met de behandelaren de mogelijkheden om de cost/QALY te verlagen door strategieën als dose-ranging en aanpassing van de doseringsfrequentie.
- Daarbij raden wij aan om van belanghebbende partijen te eisen om:
 - (Europees) onderzoek op te zetten teneinde meer inzicht te krijgen in voorspellende factoren en in scherpere start- en stopcriteria;
 - een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria te organiseren; overweeg hierbij een onafhankelijke, deskundige commissie naar Belgisch model in te stellen.

Zolang een alternatieve financieringsvorm nog niet is uitgewerkt, raden wij aan om de vergoeding van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor patiënten met alle vormen van de ziekte van Pompe vooralsnog via het verzekerde pakket voort te zetten.

Het CVZ wil VWS verder het volgende in overweging geven.

- Zet bij dure behandelingen altijd een onafhankelijke commissie op die de beroepsgroep adviseert bij het starten en stoppen van de behandeling. Het CVZ is bereid om mee te denken over de daarbij te hanteren criteria.

1. Inleiding

1.a. Aandoening

De ziekte van Pompe is een 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 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.

Het doel van de behandeling met α -glucosidase alfa (Myozyme[®]) is het erfelijke tekort aan α -glucosidase aan te vullen, waardoor lysosomale glycogeenstapeling voorkomen of opgeheven wordt en de functie van hart- en skeletspieren herstelt of behouden blijft. In 2009 waren er 113 patiënten met de ziekte van Pompe. Van hen werden 9 patiënten met de klassieke vorm en 83 patiënten met de niet-klassieke behandeld met α -glucosidase alfa (Myozyme[®]).

1.b. Aanleiding

Beleidsregel

De aanleiding voor dit rapport is dat het CVZ uitsluitsel moet geven over de continuering van de voorlopige opname van α -glucosidase alfa (Myozyme[®]) voor de indicatie 'ziekte van Pompe', aanvankelijk in de beleidsregel weesgeneesmiddelen van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). De onafhankelijke

Advies CFH

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 pakketadvisering in het kader van voorwaardelijke pakkettoelating. In het voorliggende rapport is beoordeeld of de aanspraak op α -glucosidase 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.

Pakketadvisering

In de volgende paragrafen gaan we in op de procedurele stappen met betrekking tot dit advies.

1.c. Beoordelingskader

Geneesmiddelen vallen onder verschillende artikelen van de Zorgverzekeringswet (Zvw). 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. Pakketcriteria

Criteria voor uitsluiten van het pakket of beperken aanspraak

Aan de hand van de weging van vier pakketcriteria wordt bepaald 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 Zvw dient te worden uitgesloten. De vier pakketcriteria 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 zijn 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 beleidsregel van de NZa. Na het verzamelen van de gegevens, heeft het CVZ de onafhankelijke 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).

CFH

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 26). Na het verwerken

Raadpleging

belanghebbende partijen

van de reacties van de belanghebbende partijen die tijdig zijn binnengekomen, wordt het conceptrapport voorgelegd aan de ACP met daarin een conceptadvies van het CVZ (pagina 25-26).

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 advies door de vier pakketcriteria gezamenlijk te wegen (pagina 28-32).

Weging van alle pakketcriteria

Definitief advies CVZ

Op basis van de gegevens in dit rapport en het advies van de ACP brengt de Raad van bestuur van het CVZ ten slotte een definitief advies uit aan de minister van VWS.

1.d. Leeswijzer

Leeswijzer

Het rapport is als volgt opgebouwd. De relevante wet- en regelgeving is uitgeschreven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 wordt de wetenschappelijke toetsing samengevat (assessment). Hoofdstuk 4 beschrijft de maatschappelijke weging van de pakketcriteria in samenhang (appraisal). In hoofdstuk 5 staat de voorlopige conclusie van het CVZ, 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 Zvw geregeld. Alglucosidase alfa (Myozyme®) is een behandeling die onder verantwoordelijkheid van een medisch specialist plaatsvindt. In dit hoofdstuk volgt een uitleg van het 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 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 diensten¹.

¹ "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg" geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen

3. Wetenschappelijke toetsing (assessment)

Tijdens de assessment fase heeft de CFH zich uitgesproken 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)) getoetst door de CFH voor voorlopige opname op de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Toen 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.⁵ Bij de beoordeling van 'noodzakelijkheid' gaat het om twee verschillende aspecten. Op de eerste plaats gaat het om de ernst van de ziekte (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 bezien nodig is of aangewezen is om een zorginterventie te verzekeren.⁵

3.a.2. 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, zwakheid 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 hartsieren.

Ziektelast klassieke vorm

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

Niet-klassieke vorm Bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe is er een 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; patiënten vertonen symptomen tijdens het eerste levensjaar). 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

Ernst van de ziekte 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.

Ziektelast niet-klassieke vorm De ziektelast bij patiënten met de niet-klassieke vorm varieert tussen 0,28 en 0,52 (afhankelijk van de mate van invaliditeit).¹ Bij de 'niet-typische' infantiele vorm is de ziektelast naar verwachting hoger en komt de waarde meer in de buurt van de ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm.

Conclusie ziektelast **De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe is zeer hoog, naar verwachting 0,90 of hoger. De gemiddelde ziektelast bij patiënten met de niet-klassieke vorm varieert tussen 0,28 en 0,90 (afhankelijk van de mate van invaliditeit en de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart).**

3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren

Zorgverzekering als een instrument 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).

**Kosten
alglucosidase alfa**

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 werden behandeld met dosering van 40 mg/kg per week in plaats van de geregistreerde dosering van 20 mg/kg per twee weken. De gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt met de niet-klassieke vorm ligt rond €0,4 miljoen.²

**Conclusie
noodzakelijkheid**

De gemiddelde kosten van de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) ligt bij de klassieke vorm rond €0,7 miljoen per patiënt per jaar en bij de niet-klassieke vorm rond €0,4 miljoen per patiënt per jaar.

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. We betrekken 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®) bij de ziekte van Pompe voldeed op t=0 aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'⁹.

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'⁹.

3.b.2. Resultaten en conclusies

**Gunstige effecten
bij de klassieke
vorm**

Uit klinische studies en het uitkomstenonderzoek uitgevoerd door het Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC) 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 na 36 maanden behandelen. 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.

Gunstige effecten bij de niet-klassieke vorm

Bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe zijn de resultaten van de behandeling met alglucosidase alfa (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: -0,2 tot 2,6)) en bij onbehandelde patiënten af van $53,0\% \pm 15,7\%$ naar $50,7\% \pm 14,9\%$ (gemiddelde verschil -2,2% (95% BI: -4,1 tot -0,3)). 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 geëxtrapolerde 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

ⁱⁱ ± standaard deviatie

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
effectiviteit**

Bij de behandeling van de ziekte van Pompe heeft alglucosidase 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 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 De 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 toepassingⁱⁱⁱ 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

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 behandel mogelijkheden.

<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 geïnccludeerd 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.

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 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.

^{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.

In 2011: 94% van de patiënten in leven	In 2011 waren 4 van de 71 volwassen patiënten (6%) overleden. De patiënten stierven op een leeftijd van 55, 55, 61 en 77 jaar nadat ze 2 tot 33 maanden behandeld waren. De geëxtrapoleerde data van het uitkomstenonderzoek suggereerden 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 en gemiddeld 1,6 jaar bij een tijdshorizon van 40 jaar.
Overlevingswinst = 0,25 jaar na 15 jaar	
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven van 72 onbehandelde patiënten was gelijk aan die van 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. Variatie in ziekteduur en leeftijd zorgde voor een grote spreiding, namelijk van €8 miljoen tot €39 miljoen per QALY. In de best-case scenario (behandelde patiënten leven even lang als de gemiddelde Nederlander) was de kosteneffectiviteitsratio €2,6 miljoen per QALY en in de worst-case scenario €33 miljoen per QALY. Kinderen met de niet-klassieke vorm zijn niet in deze berekening meegenomen.
Eindconclusie kosteneffectiviteit	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 partijen die geconsulteerd zijn tijdens het CFH traject (beroepsgroep, patiëntenvereniging en fabrikant) waren het eens met de conclusie van de CFH dat de behandeling van ziekte van Pompe alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

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 niet aangepast moet worden, aangezien de behandeling geen (essentieel) onderdeel is van een DBC. Er dient wel een aanpassing van het Bzv plaats te vinden indien besloten wordt om de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) te beperken.
Indicatie en administratie	Verder verwacht het CVZ dat bij zorgverzekeraars extra administratieve belasting zal optreden. Indien nodig, kan de minister kiezen voor een overgangstermijn ('uitsluiting') voor patiënten die op dit moment behandeld worden met alglucosidase alfa (Myozyme®).
Gevolgen voor zorgconsumptie	Indien de aanspraak beperkt wordt, dan verwacht het CVZ dat er bij een kleine groep patiënten substitutie van de zorg plaats zal vinden. In de richtlijn van Kishnani et al. wordt namelijk geen onderscheid gemaakt tussen infantiele patiënten met de klassieke en niet-klassieke vorm. ⁶ Aangezien het moeilijk is tijdens het eerste levensjaar om een onderscheid te maken tussen patiënten met de niet-klassieke en klassieke vorm, is het waarschijnlijk dat alle infantiele patiënten de diagnose klassieke vorm van de ziekte van Pompe krijgen.
Budgetimpact	In 2009 (ijkjaar) was de omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor de indicatie 'ziekte van Pompe' €36 miljoen en in 2010 €44 miljoen. ² Het ligt niet in de lijn der verwachtingen 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 Oftewel de verwachte gemiddelde behandelduur op basis van de bovenstaande data is 19 jaar. De totale maatschappelijke zorgkosten van de behandeling van onbehandelde patiënten met de ziekte van Pompe zijn niet bekend.
Eindconclusie uitvoerbaarheid	De verwachting is dat, indien de aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) wordt beperkt, er geen onoverkomelijke organisatorische en juridische problemen of grote gevolgen voor de zorgconsumptie zullen ontstaan. In 2010 was de omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) in Nederland €44 miljoen. Het ligt niet in de lijn der verwachtingen dat de budgetimpact in de toekomst (sterk) zal dalen.

4. Maatschappelijke toetsing (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 met toevoeging van maatschappelijke gezichtspunten en met in achtname van door relevante partijen ingebrachte standpunten.

4.a. Noodzakelijkheid

Op basis van de hoogte van de ziektelast en de hoge individuele kosten die niet door een individu kunnen worden bekostigd, rechtvaardigt de ziekte in beginsel een claim op de solidariteit. Daar valt vanuit andere gezichtspunten weinig aan toe te voegen.

Conclusie noodzakelijkheid

De ziekte rechtvaardigt in beginsel een claim op de solidariteit.

4.b. Effectiviteit

Bewezen effectief

De conclusie van de CFH was dat alglucosidase alfa (Myozyme®) bewezen effectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten met de ziekte van Pompe. Het behandelresultaat bij patiënten met de niet-klassieke vorm is echter over het algemeen beperkt. Bij de consultatie van het conceptadvies heeft Genzyme in zijn reactie aangegeven dat in dit rapport de therapeutische meerwaarde bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe ten onrechte wordt afgezwakt. Het CVZ is het niet eens met deze stelling. Tijdens de assessment fase heeft de CFH op basis van de principes van 'evidence based medicine' (EBM) de conclusie getrokken dat het behandelresultaat beperkt is bij patiënten met de niet-klassieke vorm. Een essentieel uitgangspunt van EBM is dat sterke evidence zoals klinisch gerandomiseerd onderzoek in principe zwakkere evidence (bv. expert opinions) verdringt. Het Erasmus MC geeft verder aan dat het zeer bijzonder is dat zo kort na de introductie van dit middel al zeer belangrijke effecten bij volwassen patiënten konden worden aangetoond, zoals verlenging van overleving. De Vereniging Spierziekte Nederland (VSN) draagt verder aan dat het behandelresultaten bij patiënten met de niet-klassieke vorm in veel gevallen groot zijn, maar dat er grote verschillen zijn in het behandelresultaat per individu (heterogeniteit). Waar de ene patiënt een snel en opzienbarend herstel liet zien, beperkte het effect bij een andere patiënt tot het feit dat er geen verder achteruitgang optrad. Ook wij hebben geconstateerd dat er een grote variatie is in het behandelresultaat. Net als bij de klassieke vorm, kennen

Beperkt effect bij de niet-klassieke vorm

Behandeleffect verschilt per individu

wij de succesverhalen over het effect van alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de niet-klassieke vorm na een kortdurende (<3 jaar) behandeling. 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. Zij konden hun verloren gegane motorische vaardigheden niet herwinnen.¹⁴ Deze data suggereren, net als de uitkomstverschillen in de wetenschappelijke studies, dat het om weinig patiënten gaat bij wie het behandelingseffect zeer groot is.

Onbeantwoorde vraag

De tot op heden onbeantwoorde vraag is wie de patiënten zijn die goed reageren op de behandeling. Reageren bijvoorbeeld patiënten met zeer lage enzymactiviteit beter op de behandeling dan patiënten met een lage enzymactiviteit? Ook het Erasmus MC vindt de vraag wie de patiënten zijn die het meeste baat hebben bij de behandeling belangrijk. Met deze vraag zijn de behandelaren volop bezig middels onderzoek naar prognostische factoren ten aanzien van de behandeluitkomst. Het Erasmus MC verwacht dat de toekomstige resultaten van dit onderzoek zullen bijdragen aan de (door)ontwikkeling van start- en stopcriteria bij de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®). Het CVZ acht dit onderzoek zeer belangrijk, omdat deze kennis in de toekomst kan bijdragen aan het effectiever inzetten van het geneesmiddel. Wij vinden het verder belangrijk dat men bestudeert of men met andere methodiek van onderzoeken beter kan onderzoeken of een patiënt baat heeft bij de behandeling. Verder is het van belang dat samen wordt gewerkt binnen Nederland (bv. Nationaal Plan Zeldzame Ziekten) en Europa (EUCERD) om voldoende schaalgrootte te behalen voor onderzoek naar prognostische factoren en het effect van het toepassen van nieuwe start- en stopcriteria.

Conclusie effectiviteit

Bij de ziekte van Pompe is alglucosidase alfa (Myozyme®) effectiever dan alternatieve behandelingen. Het behandelingseffect bij patiënten met de niet-klassieke vorm is echter over het algemeen beperkt. Op individueel niveau zijn er grote verschillen in het behandelingseffect.

4.c. Kosteneffectiviteit

Het CVZ is van mening dat kosteneffectiviteit een belangrijke rol moet spelen om het basispakket in de toekomst in stand te

<i>Juridische randvoorwaarden bij pakketcriterium kosteneffectiviteit</i>	kunnen houden. ¹⁵ Meerdere partijen vinden echter dat de juridische randvoorwaarden voor het operationalisering van een uitstroomadvies op basis van kosteneffectiviteit ontbreken. Het is naar ons oordeel aan de minister om te besluiten of een geneesmiddel als onderdeel van de geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden wel of niet uitstroomt. Zoals uit de toelichting op het Bzv blijkt, speelt de toets aan alle de vier pakketcriteria (incl. kosteneffectiviteit) een doorslaggevende rol bij het verwijderen uit of toelaten van een zorgvorm in het te verzekeren pakket. Aanvullende wetstechnische voorziening achten wij daarom niet nodig.
<i>Kosten per QALY</i>	Op basis van de gegevens van het uitkomstenonderzoek dat door het Erasmus MC is verricht, ligt de kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme®) versus best ondersteunende zorg bij patiënten met de klassieke vorm tussen €0,3 miljoen en €0,9 miljoen per QALY (afhankelijk van de dosering) en bij patiënten met de niet-klassieke vorm rond €15 miljoen per QALY. Bij de klassieke vorm ligt de waarde dus 4 tot 11 keer zo hoog als door de Raad voor de Volksgezondheid voorgestelde grens van €80.000 en bij de niet-klassieke vorm ~180 keer zo hoog. Er zijn een aantal criteria die een ongunstige verhouding tussen de kosten en baten meer acceptabel maakt, namelijk de ziektelast ^v , de zeldzaamheid van de ziekte ^{vi} en de risico's voor de gezondheid ^{vii} . Alglucosidase alfa (Myozyme®) is een weesgeneesmiddel voor een relatief klein aantal patiënten (prevalentie < 1:50.000). Dit kan een argument zijn om de kosteneffectiviteitsdrempel te verhogen. ¹² In een rapport van de "National Health Services Wales" staat dat gesuggereerd is om bij zo'n kleine patiëntengroep geneesmiddelen met 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 Indien het criterium van €0,25 en €0,37 miljoen per QALY wordt aangehouden, dan is de verhouding tussen de kosten en baten acceptabel voor de klassieke vorm als de geregistreerde dosering wordt toegediend. De kosteneffectiviteitsratio van €15 miljoen per QALY (range: €2,6 tot 33 miljoen per QALY) ligt echter ver buiten enig voorgestelde Nederlandse of buitenlandse grenswaarde.
<i>Criteria die een ongunstige kosteneffectiviteitsratio meer acceptabel maken</i>	Andere criteria maken een ongunstige verhouding tussen de kosten en baten minder acceptabel. Deze criteria zijn de
<i>Criteria die een ongunstige</i>	

^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.

***kosteneffectiviteit-
ratio minder
acceptabel maken***

onzekerheid over de doeltreffendheid van de interventie^{viii}, de grote invloed van de patiënt op dosering^{ix} en de budgetimpact.¹² 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 klassieke vorm werden in Nederland behandeld met een hogere dosering. De doeltreffendheid van deze dosering is vooralsnog onvoldoende onderbouwd. In een Engelse richtlijn wordt een dosering van 20 mg/kg per week gedurende de eerste 12 weken 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 continu gegeven wordt, is echter wel het dubbele van wat in Engeland tijdelijk aanbevolen wordt.

Grenswaarde

Met name het argument dat de ziekte van Pompe een ernstige weesziekte is met een lage prevalentie heeft een grote rol gespeeld bij het bepalen of de behandeling van alglucosidase alfa (Myozyme®) kosteneffectief is. Dit is in overeenstemming met het bezwaar van verschillende partijen die vinden dat de conventionele grenswaarde van €80.000 niet mag worden toegepast bij dit weesgeneesmiddel. Dit is ook in lijn met ons advies over stringent pakketbeheer¹⁸ waarin wij hebben aangegeven dat wij de grens van €80.000 als algemeen richtsnoer volgen. Het CVZ is dus geen voorstander is van één harde ondoorlaatbare grens die voor alle zorgvormen zou moeten gelden.

***Kosteneffectiviteit
bij weesgenees-
middelen***

Ondanks dat wij een niet-conventionele grenswaarde aanhielden in ons conceptadvies zijn verschillende partijen, waaronder Nefarma, BioFarmind en Zorgverzekeraars Nederland (ZN), van mening dat het pakketcriterium kosteneffectiviteit niet onverkort toegepast moet worden bij dit en andere weesgeneesmiddelen. Door het kleine aantal (behandelde) patiënten, de heterogeniteit van het ziektebeeld en de relatief korte onderzoeksduur is er namelijk een grote spreiding rond de gemiddelde kosteneffectiviteitsratio. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) en NFU pleiten in dit verband voor Europese samenwerking om via pooling beter gegevens over de kosteneffectiviteit te verzamelen. Het CVZ steunt die suggestie en deelt de onzekerheden. Wij willen daarbij wel de kanttekening maken dat de (geprognosticeerde) resultaten wel veel gunstiger moeten uitvallen, wil het geneesmiddel bij de niet-klassieke patiënten binnen enigszins acceptabele bandbreedtes komen. Zelfs in het meest gunstige scenario waarin de behandelde

^{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.

patiënten even lang leven als de gemiddelde Nederlander is de kosteneffectiviteitsratio €2,6 miljoen per QALY. Verder zijn wij van mening dat het niet toepassen van het pakketcriterium ten onrechte de kans op vergoeding van de behandeling van weesziekten uit het basispakket zou bevoordelen.

Traject voorlopige toelating bij wees-geneesmiddelen

De bovenstaande opmerkingen van partijen roepen echter wel vragen op of dergelijke weesgeneesmiddelen wel in het traject van voorlopige toelating met een herbeoordeling na 4 jaar passen. Een mogelijke optie is, zoals gesuggereerd door andere partijen, om al op tijdstip 0 prijsafspraken te maken als dan al bekend is dat de kosteneffectiviteitsratio van een geneesmiddel ongunstig is en het niet waarschijnlijk is dat dit door meer data snel zal veranderen. Een andere optie is een afzonderlijke financiering buiten het regiem van de Zvw (bv. onderzoek à la academische component). Daarmee zou een aantal problemen rond behandeling en onderzoek opgelost worden die zonder een dergelijke verbijzondering maar blijft voortbestaan.

Afzonderlijke financiering wees-geneesmiddelen

Eindconclusie kosteneffectiviteit

De verhouding tussen de kosten en baten is derhalve naar ons oordeel acceptabel voor de klassieke vorm. We begrijpen de door de partijen ingebrachte bezwaren, maar zijn echter van mening dat de verhouding tussen kosten en baten bij patiënten met de niet-klassieke vorm op basis van de beschikbare evidence niet te rechtvaardigen is.

4.d. Uitvoerbaarheid

Ethiek

Het conceptadvies van het CVZ om de behandeling niet meer te vergoeden bij (nieuwe) patiënten met de niet-klassieke vorm heeft begrijpelijk geleid tot grote verontwaardiging en ernstige bezorgdheid. Aan de ene kant van het spectrum kan worden gesteld dat een bewezen effectieve therapie te allen tijde beschikbaar moet zijn voor patiënten, letterlijk coute que coute. Daar staat tegenover dat dit, uitgaande van een eindig budget voor gezondheidszorg, gezondheidswinsten voor anderen beperkt. Dus als alglucosidase alfa (Myozyme®) voor alle patiënten met de ziekte van Pompe wordt vergoed dan gaat de opbrengst van het totale gelimiteerde zorgbudget, in termen van winst in levensduur en/of -kwaliteit, omlaag voor de Nederlandse patiënt.

Budgetimpact

In 2010 was de budgetimpact van alglucosidase alfa (Myozyme®) €44 miljoen. Een aanzienlijk deel van de totale jaarlijkse omzet van weesgeneesmiddelen van circa €250 miljoen wordt dus besteed aan de behandeling van de ziekte van Pompe. Het is meerdere partijen, inclusief de ACP, een doorn in het oog dat er zo weinig transparantie is over de prijsopbouw van extreem dure geneesmiddelen. De totale wereldwijde omzet van alglucosidase alfa (Myozyme®) was \$412 miljoen (~€330 miljoen) in 2010.¹⁹ Als dit bedrag stabiel

Omzet

<i>Prijsstelling geneesmiddel</i>	<p>is gebleven, dan heeft Genzyme tussen 2010-2012 bijna €1 miljard verdiend aan alglucosidase alfa (Myozyme®). Wij steunen daarom van harte de suggestie van de NVZ dat de fabrikant bij het ontbreken van marktwerking de prijsstelling beter moet verantwoorden. De prijs van het geneesmiddel moet immers te rechtvaardigen zijn. Aangezien verder meer dan 10% van de omzet in Nederland wordt gegeneerd, achten wij het redelijk en in het maatschappelijk belang, dat de minister de onderhandeling opent over de prijsstelling en/of de maximale kosten per patiënt (price-cap). Overheden in landen binnen en buiten de EU hebben (doorgaans geheime) prijs- en vergoedings-afspraken gemaakt met de registratiehouder om te uitgaven van alglucosidase alfa (Myozyme®) te drukken. In Nederland had men echter ervoor gekozen om eerst het in de beleidsregels overeengekomen uitkomstenonderzoek m.b.t. alglucosidase alfa (Myozyme®) wetenschappelijk en maatschappelijk te evalueren voordat wordt nagedacht over prijs- en vergoedingsafspraken.</p>
<i>Prijsafspraken andere landen</i>	
<i>Beperkte effectiviteit en hoge kosten</i>	<p>In deze casus dient de mate van de effectiviteit in verhouding met de kosten te worden afgewogen. Primair gaat het om het feit dat het geneesmiddel bij de niet-klassieke vorm effectief is, maar dat het effect over het algemeen beperkt is. Daar worden de relatief zeer hoge kosten bijgevoegd. Geen van de geconsulteerde partijen wil dat op basis van bovenstaande uitkomsten de vergoeding van de behandeling voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe wordt gestaakt. Partijen vinden het bijvoorbeeld onethisch om eerst een effectieve behandeling te vergoeden en deze daarna weer te ontnemen. Verder zou het niet vergoeden van de behandeling in gaan tegen het huidige beleid van de minister van VWS en de Europese Unie om het lot van patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren. Ook zou het resulteren in kapitaalvernietiging van relevant onderzoek. Wij zien het dilemma, maar delen deze opvatting niet in zijn algemeenheid. Die zou namelijk inhouden dat nooit van voorlopige toelating sprake zou kunnen zijn. Daarbij zijn voor onderzoek andere financieringsmethoden denkbaar dan het basispakket (bv. het academische component).</p>
<i>Geen draagvlak voor beperken van de vergoeding</i>	
<i>Risico bij staken behandeling of dosis verlaging</i>	<p>Het Erasmus MC geeft verder aan dat de behandelende artsen op dit moment onvoldoende de risico's kunnen overzien wat er gebeurt als de behandeling wordt gestaakt of de dosering wordt verlaagd bij patiënten met de klassieke vorm. Het CVZ is gevoelig voor het argument om bij individuen waarbij een onafhankelijke commissie voldoende onderbouwd kan motiveren om het afbouwen van de behandeling achterwegen te laten, de vergoeding van de behandeling voort te zetten. Hiervoor dient echter wel een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria te worden georganiseerd. Ook vinden wij het belangrijk dat de behandelaren van te voren motiveren of een patiënt met de klassieke vorm met een</p>

hogere dosering behandeld moeten worden. In het verleden zijn namelijk vier patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe van meet af aan behandeld met een dosering die het viervoudige was van de geregistreerde dosering zonder dat hieraan enig onderzoek aan te grondslag lag en zonder dat er pogingen zijn gedaan om de dosering weer te verlagen. Mogelijk dat een onafhankelijke commissie naar Belgisch voorbeeld²⁰ een rol zou kunnen spelen bij deze gecompliceerde doseringsvraagstukken en het toepassen van start- en stopcriteria. Dit zou de individuele behandelaar ook minder kwetsbaar kunnen maken in zijn relatie met zijn patiënt.

***Gemiddelde versus
individuele effect***

Bij dit dossier speelt verder, op het grensvlak van ethiek en methodiek, de vraag in hoeverre het gerechtvaardigd is om statistische gemiddelden op individuen toe te passen. Het gaat uiteindelijk in deze casus om een weging van het individuele belang tegenover het collectieve belang. Als de spreiding groot is, zoals in het geval van de niet-klassieke vorm, worden de gunstige gevallen dan niet te kort gedaan en hoe aanvaardbaar is dat? Men zou andere aanspraak- en bekostigingsmodellen kunnen overwegen, anders dan op voet van de Zvw. In de tussenliggende periode, waarin de voorwaarden voor zo'n alternatieve financieringsvorm uitgewerkt worden, kan de minister kiezen voor het voorzetten van de vergoeding van de behandeling.

Ingangsdatum

***Eindconclusie
uitvoerbaarheid***

Het handhaven van een generieke aanspraak op alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe acht het CVZ zonder aanpassingen van de prijs en/of bekostigingsmechanisme niet verdedigbaar.

5. Voorlopige conclusie

5.a. Conceptadvies van CVZ

(Herziene) conceptadvies CVZ

Op basis van de weging van de vier pakketcriteria adviseert het CVZ de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om m.b.t. de aanspraak op behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) de volgende gerichte keuzes te maken:

- a. handhaaf de aanspraak op behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe. Handhaaf ook de aanspraak bij patiënten die tijdens hun eerste levensjaar symptomen vertonen van tekorten waarbij niet met zekerheid bepaald kan worden of zij de klassieke vorm van de ziekte van Pompe hebben;
- b. verwijder de aanspraak op behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe uit het verzekerde pakket. Nieuwe patiënten met de niet-klassieke vorm komen dus niet meer in aanmerking voor vergoeding;
- c. tref een overgangsmaatregel voor niet-klassieke patiënten die nu al behandeld worden met alglucosidase alfa (Myozyme®);
- d. organiseer een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria. Overweeg hierbij een onafhankelijke, deskundigen-commissie naar Belgisch voorbeeld op te stellen. Eventueel zou deze commissie ook een rol kunnen gaan spelen bij doseringsvraagstukken bij patiënten met de klassieke vorm en bij het begeleiden bij het afbouwen van de behandeling bij patiënten met de niet-klassieke vorm;
- e. start onderhandelingen met de fabrikant over kostenreductie van alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de klassieke én niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. Via prijsverlagingen, jaarlijks kostenplafond of prijs-volume afspraken zouden de kosten voor de behandeling een niveau kunnen bereiken die meer maatschappelijk aanvaardbaar is. CVZ raadt aan om bij de onderhandelingen te betrekken het feit dat sprake is van grote onzekerheid over de effectiviteit van het middel op de lange termijn.

Verder wil het CVZ de minister de volgende overwegingen in algemene zin meegeven:

- a. creëer een alternatieve financieringsvorm buiten het generieke systeem van de zorgverzekeringswet (Zvw) om voor weesgeneesmiddelen met een prevalentie <1:50.000 inwoners (ultra-orphan drugs) en waarvoor langjarige ervaring in de praktijk nodig is om de (kosten)effectiviteit vast te kunnen. Deze geneesmiddelen passen namelijk niet goed binnen het

- systeem van de Zvw. Wij zijn ons er van bewust dat dit op gespannen voet kan staan met het streven om zoveel behandelingen onder het reguliere Zvw systeem te brengen. Het onder alle omstandigheden willen laten prevaleren van het systeem, kan echter ook een bedreiging voor het systeem als geheel vormen. Niettemin stellen wij voor om het aantal geneesmiddelen dat hiervoor in aanmerking zou mogen komen te limiteren tot een zeer kleine groep. Wij zijn ons er namelijk omgekeerd ook van bewust dat te veel uitzonderingen op het systeem de geloofwaardigheid van het hele systeem evenzeer kan ontwrichten. De voorwaarden voor de alternatieve financieringsvorm dienen nader uitgewerkt te worden;
- b. overweeg bij dure behandelingen altijd een onafhankelijke commissie op te zetten die de beroepsgroep adviseert bij het starten en stoppen van de behandeling.

5.b. Raadpleging

Voor de bestuurlijke raadpleging is het conceptrapport met het eerste conceptadvies voorgelegd aan de Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), 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). Acht partijen hebben gereageerd. De Vereniging Biotechnologische Farmaceutische Industrie (BioFarmind) reageerde spontaan.

In dit advies is waar relevant naar de reacties verwezen. Dat heeft tot de nodige aanpassingen geleid, inclusief het conceptadvies van het CVZ. De reacties zijn zeer waardevol.

De volledige reacties treft u aan als bijlage 1 bij dit rapport.

5.c. Advies van ACP aan CVZ

In haar vergadering van 21 september heeft de Advies Commissie Pakket (ACP) gesproken over het al dan niet voortzetten van de vergoeding van enkele geneesmiddelen bij de behandeling van twee ernstige weesziekten: de ziekte van Fabry en de ziekte van Pompe. De commissie heeft als belangrijkste taak om de uitkomsten van de toets aan de pakketcriteria te beoordelen in een maatschappelijk

perspectief en daarover te adviseren aan de Raad van Bestuur van het CVZ.

De Commissie heeft kennis genomen van de preadviezen van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), de ontwerpadviezen van de CVZ-werkorganisatie, alle schriftelijke reacties van betrokken partijen en van de inbreng van verschillende betrokkenen tijdens de vergadering.

De Commissie heeft moeten vaststellen dat het voortijdig bekend worden van het conceptadvies grote onrust en onzekerheid heeft veroorzaakt bij mensen met de ziekte van Pompe en Fabry, bij hun familie en bij hun behandelaars. De Commissie begrijpt die emoties goed. Niettemin vindt de commissie het van belang dat de discussie wordt gevoerd over de grenzen van het pakket en de criteria daarvoor.

Voor het advies belangrijke informatie over effectiviteit en kosteneffectiviteit

De uitkomsten van het onderzoek naar effectiviteit van deze middelen leveren vooral voor de ziekte van Pompe een zeer heterogeen beeld op, met grote uitersten: van levensreddende werking tot zeer beperkte effectiviteit. Dit was overigens ook al duidelijk op $t = 0$ toen werd gestart met de vergoeding van de behandeling. Het blijkt tot nu toe moeilijk te voorspellen welke patiënten baat zullen hebben bij de behandeling en welke niet. Dit benadrukt de noodzaak van goede afspraken over de vormgeving van vervolgonderzoek, waarover later meer.

De kosteneffectiviteit, uitgedrukt in (incrementele) kosten per QALY, is voor alle drie de middelen zeer ongunstig. Ook dat was overigens op $t=0$ bekend. Voor de behandeling van de klassieke vorm van de ziekte van Pompe met Myozyme® valt deze nog het meest gunstig uit omdat de effectiviteit veel duidelijker is in deze groep. Maar ook hier zijn de kosten per QALY aanzienlijk.

Op grond van alleen de toepassing van het kosteneffectiviteitscriterium ligt het voor de hand om de betrokken geneesmiddelen niet meer te vergoeden uit de basisverzekering. De veronderstelling dat alleen op basis hiervan een besluit zou worden genomen, heeft tot een breed en zeer beladen maatschappelijk debat geleid. Daarin is met grote verontwaardiging en ernstige bezorgdheid gereageerd op het mogelijk niet meer vergoeden van deze middelen uit het basispakket. Maar ook heeft de discussie geleid tot publieke erkenning van de noodzaak om dit soort vragen aan de orde te stellen: het is onontkoombaar om de grenzen van het basispakket te verkennen en die grenzen na zorgvuldige inhoudelijke en maatschappelijke afweging ook te trekken.

De adviezen van de ACP

Pakketcriteria in onderlinge samenhang

De criteria op basis waarvan de ACP beoordeelt of een voorziening vanuit de collectieve middelen gefinancierd moet worden, zijn noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit, en uitvoerbaarheid (waarbij de "houdbaarheid" van het pakket een belangrijke overweging is). Deze criteria kunnen onderling strijdig zijn. Een behandeling kan bijvoorbeeld op basis van een hoge ziektelast in combinatie met hoge kosten van behandeling tot de noodzakelijk te verzekeren zorg behoren. Anderzijds zou dezelfde behandeling op basis van een ongunstige verhouding tussen kosten en effecten uitgesloten moeten worden. Het is niet duidelijk hoe de criteria in dergelijke situaties gewogen moeten worden. Over dit vraagstuk lopen de opvattingen onder de leden van de ACP uiteen.

Eén opvatting is dat kosteneffectiviteit hier de doorslag moet geven. De belangrijkste onderbouwing hiervoor is dat collectieve middelen zodanig ingezet moeten worden, dat ze tot de grootste opbrengst (in dit geval: gezondheidswinst) voor het collectief moeten leiden. Volgens deze redenering moeten individuele belangen wijken voor het collectieve belang. Tot op zekere hoogte is er wel een "correctiemechanisme" voor het individuele belang, namelijk door in geval van een hoge ziektelast een ongunstigere kosteneffectiviteit te accepteren. Wanneer deze echter zo ongunstig is als in dit geval, en dit vooral wordt veroorzaakt door een zeer beperkte gemiddelde effectiviteit, is het volgens deze redenering niet billijk dat andere Nederlanders een veelvoud aan mogelijk te behalen gezondheidswinst wordt ontnomen. Er is een verantwoordelijkheid om tegen de achtergrond van een snelle toename van de kosten kritisch te kijken naar gezondheidsopbrengsten en kosten en daar consequenties aan te verbinden, een visie die door Michael Porter helder is verwoord als het "Value in health" - principe en die politiek brede aandacht heeft.²¹

Een bezwaar dat tegen dit standpunt is ingebracht, is dat het geen oog heeft voor de wijze waarop de opbrengst (gezondheidswinst) verdeeld is.²² Als zodanig kan het tot aanzienlijke verschillen leiden.

Een alternatief hiervoor (o.m. ontwikkeld door John Rawls in zijn 'justice as fairness'²³) stelt dat collectieve middelen zodanig ingezet moeten worden dat ze bijdragen aan het creëren van gelijke kansen. Voor zover dat niet mogelijk is, zouden middelen zodanig ingezet moeten worden dat de uitkomsten van wie het slechtst af zijn, worden geoptimaliseerd. Dat kan inhouden dat er gekozen wordt voor

een besteding van middelen die niet de maximaal haalbare totaalopbrengst (gezondheidswinst) met zich meebrengt. Die prijs wordt dan, ter wille van een minder grote ongelijkheid, geaccepteerd. Het gaat hier om een voorbeeld van een 'efficiency - equity trade-off', een vraagstuk waar de WHO recent een conceptrichtlijn over heeft uitgebracht.²⁴

Een bezwaar dat op zijn beurt tegen dit standpunt is ingebracht, is dat het niet zo kan zijn dat men de behandeling tegen elke prijs collectief zou willen vergoeden, zeker wanneer de te behalen gemiddelde gezondheidswinst zo laag is.

De opvattingen binnen de ACP gaan op dit punt uiteen. Voor sommige leden weegt het doelmatigheidscriterium zwaarder; zij achten vergoeding van de kosten van behandeling met Replagal®, Fabrazyme® en Myozyme® vanuit de collectieve middelen niet verantwoord. Voor andere leden weegt het gelijkheidsbeginsel zwaarder. Zij constateren dat er sprake is van een zeer hoge ziektelast.^x Tevens constateren zij dat de middelen voor sommige patiënten zeer effectief blijken te zijn.^{xi} Voor hen vormen deze beide gegevens een voldoende reden om de kosten van behandeling met deze geneesmiddelen te financieren uit collectieve middelen. Zij accepteren daarmee dat deze middelen, indien anders ingezet, tot grotere gezondheidswinst elders hadden kunnen leiden. Niettemin is voor hen doelmatigheid wel een belangrijk criterium. Het treedt echter pas in werking nadat de beslissing over enigerlei wijze van vergoeding (niet noodzakelijkerwijs conform de ZVW systematiek) is genomen. Concreet houdt dat in dat de behandeling zo doelmatig mogelijk verstrekt moet worden. Bijvoorbeeld door de behandeling op geleide van resultaten van n=1 trials te geven, en door naar meer efficiënte manieren van bekostiging van ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen te zoeken, zoals een prize fund.²⁵

Advies over een bijzondere(financiële) regeling

De toelichting die de commissie heeft gekregen van behandelaars en patiëntenvertegenwoordigers is van groot belang geweest voor de beraadslaging. Op basis van deze toelichting heeft de commissie geconstateerd dat er sprake is van grote verschillen in respons tussen patiënten ("heterogeniteit"). Het niet langer collectief financieren van deze weesgeneesmiddelen zou voor individuele patiënten kunnen betekenen dat zij geen toegang hebben tot een levensreddende behandeling. Dit acht de commissie ongewenst, zo niet onaanvaardbaar. De commissie adviseert daarom om de behandeling onder voorwaarden te blijven bekostigen ten laste van de collectieve middelen.

^x Hoewel er sprake is van een zeer heterogeen ziektebeeld, met relatief lichte en zeer ernstige gevallen.

^{xi} Ook hier geldt dat er sprake is van grote heterogeniteit.

Om er voor te zorgen dat de behandeling zo doelmatig mogelijk wordt ingezet, adviseert de commissie om een aparte financieringsregeling te treffen. Deze regeling moet tevens voorzien in een zorgvuldige indicatiestelling (bij wie starten met behandeling, op welk moment, in welke dosering?), het vastleggen van relevante patiëntkenmerken en uniforme monitoring van het ziektebeloop, criteria voor het voortzetten, wijzigen of staken van de behandeling, en samenwerking tussen de behandelcentra (nationaal en internationaal). Op deze wijze moet meer duidelijkheid verkregen worden over de factoren die van invloed zijn op de respons van individuele patiënten op behandeling met deze middelen. Het moet tevens de basis vormen voor een behandelrichtlijn, en zou gebruikt kunnen worden als basis voor 'pay-for-performance'afspraken met de fabrikant. De ACP adviseert om een commissie in te stellen die een onafhankelijk oordeel geeft over het starten, voortzetten en stoppen van behandeling van een individuele patiënt, aan de voortzetting en vormgeving van noodzakelijk onderzoek, aan een zorgvuldige registratie van de behandelresultaten, aan invloed op de prijs van behandeling en aan het stimuleren van de ontwikkeling van nieuwe producten.

Voor sommige leden van de commissie vormt het genoemde gelijkheidsbeginsel de belangrijkste grondslag voor de voorgestelde regeling. Voor andere leden van de commissie is het belangrijkste argument dat de regeling de beste garantie vormt voor doelmatige zorg voor patiënten met een zeldzame aandoening. Voor alle leden geldt dat de regeling in ieder geval aandacht moet besteden aan de volgende punten.

Wel of niet behandelen: zorgvuldig besluiten

De beslissing om wel of geen behandeling te starten dan wel om deze voort te zetten, legt een grote verantwoordelijkheid bij de behandelaar. Het is duidelijk dat per patiënt een grondige afweging nodig is, omdat zonder zorgvuldige selectie veel patiënten worden (door-) behandeld zonder noemenswaardig effect. De in te stellen commissie die de ACP hierboven voorstelt, kan de behandelaars ondersteunen in deze beslissing. De Commissie bepleit verder door slim onderzoek (bv. n = 1 trials) zo goed mogelijk te identificeren welke patiënten dat zijn, zodat wordt voorkómen dat over de jaren heen veel geld wordt uitgegeven aan een niet-effectieve therapie. Daarbij is samenwerking met collega-experts, eventueel internationaal, en methodologen van groot belang om hoogwaardig onderzoek en resultaten te garanderen. Zowel vanuit het oogpunt van effectiviteit als vanuit het oogpunt van de hoge kosten, is zo een onafhankelijke beoordeling gerechtvaardigd.

Onderzoek nodig

Het is dringend noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in de verschillen in therapierespons tussen individuele patiënten en in voorspellende factoren, zodat dit kan leiden tot voldoende betrouwbare start- en stopcriteria. Daarvoor is het onder meer nodig meer inzicht te krijgen in het natuurlijk verloop van de ziekte en in de eigenschappen van de toegediende biologics. Dit onderzoek wordt op dit moment uitgevoerd door de betreffende expertisecentra. Samenwerking binnen Nederland (Nationaal Plan Zeldzame ziekten) en Europa (EUCERD) is onmisbaar om voldoende schaalgrootte te behalen. Het is de vraag of de huidige productenregisters voldoende transparant zijn en voldoende informatie opleveren. Ook is een vraag of goed is geregeld wie verantwoordelijk is voor het beheer van patiëntenregisters. Mogelijk kan dit verbeterd worden en kunnen, naast de producenten, arts/onderzoekers en/of de betrokken patiëntenorganisaties hierbij een rol spelen. Voor de methodiek van onderzoek bij deze zeldzame aandoeningen, met weinig inzicht in voorspellers van het beloop, bepleit de Commissie om de mogelijkheden van n = 1 onderzoek intensiever te verkennen.

Verbijzonderde financiering

Zowel zorg als onderzoek, maar ook de daarmee samenhangende registratiesystemen en onderzoeksinfrastructuur, vereisen een erkenning en selectie van de uitvoerende kenniscentra en een daarop toegespitste financiële regeling. Daarmee worden zorg en onderzoek gebundeld, in samenhang gefinancierd en versterkt. De Commissie ondersteunt van harte het voorstel van het CVZ hiertoe. Het is de Commissie overduidelijk dat het niet-verbijzonderen van deze zorg leidt tot grote problemen voor patiënten en behandelaren. Omdat het hier gaat om kleine aantallen patiënten en behandelaren is hun positie in de markt en in het beleid nadelig. Een bijzondere regeling maakt het mogelijk om eisen te stellen vanuit het publiek belang. De minister beschikt al over het instrument van de WBMV en de Commissie ziet niet in waarom dit onderwerp niet een voorbeeld is van "Bijzondere Medische Verrichtingen", waarvoor die wet nu juist is bedoeld.

Prijsstelling

Het is de Commissie een doorn in het oog dat er zo weinig transparantie is over de prijsopbouw van deze extreem dure geneesmiddelen. Fabrikanten moeten hoge ontwikkelkosten in betrekkelijk korte tijd terugverdienen bij relatief lage producties, maar gebruiken dat ongecontroleerde feit tot nu toe met succes als dwingend argument voor zeer hoge prijzen. Ook is volstrekt onduidelijk welk deel van die ontwikkelkosten door publiek gefinancierd wetenschappelijk onderzoek wordt betaald. Het maatschappelijk belang rechtvaardigt dat de minister de onderhandeling opent over de prijsstelling, niet

alleen vanwege het beperkte gemiddelde effect en de daaruit voortvloeiende zeer ongunstige kosten per QALY, maar ook vanwege de onaanvaardbaar hoge prijs die niet is onderbouwd.

Ontwikkeling van producten

Een belangrijk probleem dat in deze kwestie aan de orde gekomen is, is de ingewikkelde verhouding van publieke en private belangen bij de ontwikkeling en het vermarkten/beschikbaar maken van medicamenten voor zeldzame ziekten. Dat kan er ook zelfs toe leiden dat gewenste innovaties om markttechnische redenen niet tot stand komen.

Ook is het van belang dat er een transparanter beheer komt van registers van patiëntendata.

De Commissie bepleit de verkenning van nieuwe vormen van publiek-private samenwerking om de risico's voor de overheid en de maatschappij te verkleinen. Eén van de mogelijkheden die de Commissie in overweging geeft is die van een prize fund.

Samengevat:

De Commissie acht het wenselijk dat de behandeling van weesziekten als deze een bijzondere (financiële) regeling krijgt. Doeltreffende en doelmatige behandeling, juiste selectie van patiënten, het urgente onderzoek, de daarvoor noodzakelijke patiëntregistratie en de bundeling/focus van expertise: al die zaken zijn daarmee gebaat. De Commissie bepleit daarnaast gericht beleid op de ontwikkeling, levering en prijsstelling van weesgeneesmiddelen. Er is voor dit type problemen nu eenmaal meer "maatwerk in beleid" nodig. Dan wordt het beter mogelijk het individuele zorgbelang van mensen met zeldzame ziekten en het algemene publieke belang te verenigen.

6. Advies van CVZ aan VWS

De afweging over het al dan niet in het pakket behouden van alglucosidase alfa (Myozyme®) valt op het eerste gezicht uiteen in twee delen: we hebben te maken met patiënten die kampen met de klassieke en de niet-klassieke ziekte van Pompe. Hoewel de afgrenzing tussen deze groepen niet scherp is, vindt CVZ dat voor patiënten die direct na geboorte al symptomen vertonen (gemakshalve de klassieke vorm van de ziekte), het handhaven van de vergoeding goed te verdedigen is.

Voor de patiënten met de niet-klassieke vorm is een uitspraak over het handhaven van de vergoeding veel moeilijker. Hiervoor zijn verschillende redenen. Om te beginnen gaat het om een langzaam progressieve ziekte. Verder is er een grote variatie in de mate waarin patiënten symptomen vertonen. Ook bestaat er veel variatie in de omvang van het therapeutisch effect bij behandelde patiënten. Ten slotte gaat het zowel bij de klassieke als de niet-klassieke vorm van de ziekte om een kleine patiëntenpopulatie.

Een scherpe indeling van patiënten in categorieën is echter niet goed mogelijk. Het ontbreekt daarvoor aan diagnostische procedures waarover binnen de beroepsgroep consensus bestaat. Ook zijn er geen goede methoden beschikbaar om de behandelresultaten op de lange termijn te voorspellen. In het concept-rapport voor de ACP waren deze aspecten nog niet zo expliciet benoemd. Daardoor ontstond na het lekken van dit concept naar de pers veel bezorgdheid bij belanghebbende partijen en uiteraard vooral bij patiënten, hun familie en hun behandelaars. CVZ betreurt deze lekkage, omdat de commentaarronde nu juist bedoeld was om deze afwegingen in het advies te integreren voordat openbare bespreking in de ACP zou plaatsvinden.

Om bovengenoemde argumenten is een goed onderbouwd advies over de handhaving van dit product in het basispakket op dit moment niet mogelijk.

Niettemin heeft het CVZ als pakketbeheerder de taak om te zorgen voor een basispakket waar nu en in de toekomst kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid in balans zijn en waarvoor maatschappelijk draagvlak bestaat. Zoals uit de toelichting op het Bzv blijkt, speelt de toets aan alle de vier pakketcriteria (incl. kosteneffectiviteit) een doorslaggevende rol bij het verwijderen uit of toelaten van een zorgvorm in het te verzekeren pakket. Op basis van de weging van de vier pakketcriteria zou alleen de aanspraak op behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®) bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe gehandhaafd kunnen worden. Maar voor het schrappen van de vergoeding voor de niet-

klassieke patiënten ontbreekt het maatschappelijk draagvlak. Immers, de niet-klassieke patiënten die nu goed reageren op de therapie zouden door het zonder meer schrappen van de vergoeding onevenredig getroffen worden.

Om een beter onderbouwd besluit op termijn alsnog mogelijk te maken is het van belang de financiering van dit product onder te brengen in een omgeving waarin de overheid meer eisen kan stellen aan nader onderzoek.

Advies

Het geheel overziende, doet het CVZ de volgende aanbevelingen aan de minister van VWS.

- Stel een alternatieve financieringsvorm in, buiten het basispakket om, voor dure (wees)geneesmiddelen waarvoor een langjarige ervaring in de praktijk nodig is om de (kosten)effectiviteit vast te stellen. Dit maakt het mogelijk om bijvoorbeeld aan patiënten eisen te stellen, zoals participatie bij gegevensverzameling, die niet mogelijk zijn binnen het pakket.
Als criteria voor aanwijzing kan men denken aan producten die meer dan € 10.000 per patiënt per jaar kosten en/of meer dan € 5 miljoen op jaarbasis aan macrokosten genereren, en bovendien toepassing vinden bij niet meer dan enkele honderden patiënten.
- Hevel alglucosidase alfa (Myozyme®) over vanuit het basispakket naar deze alternatieve financieringsvorm.
- Onderhandel met de fabrikant over kostenreductie van het geneesmiddel. Dit vanwege de grote onzekerheid over de effectiviteit van het geneesmiddel op de lange termijn.
- Bespreek met de behandelaren de mogelijkheden om de cost/QALY te verlagen door strategieën als dose-rangings en aanpassing van de doseringsfrequentie.
- Daarbij raden wij aan om van belanghebbende partijen te eisen om:
 - (Europees) onderzoek op te zetten ten einde meer inzicht te krijgen in voorspellende factoren en in scherpere start- en stopcriteria;
 - een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria te organiseren; overweeg hierbij een onafhankelijke, deskundige commissie naar Belgisch model in te stellen;

Zolang een alternatieve financieringsvorm nog niet is uitgewerkt, raden wij aan om de vergoeding van alglucosidase alfa (Myozyme®) voor patiënten met alle vormen van de ziekte van Pompe vooralsnog via het verzekerde pakket voort te zetten.

Het CVZ wil VWS verder het volgende in overweging geven.

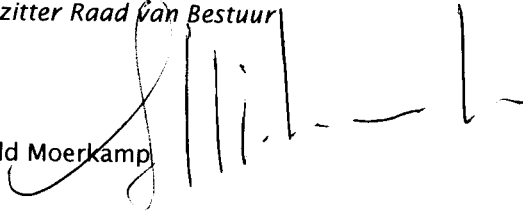
- Zet bij dure behandelingen altijd een onafhankelijke commissie op die de beroepsgroep adviseert bij het starten en stoppen van de behandeling. CVZ is bereid om

mee te denken over de daarbij te hanteren criteria.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Arnold Moerkamp', written over the printed name. The signature is stylized with a large initial 'A' and several vertical strokes.

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. Feitelijke 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. Stringent pakketbeheer. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹⁹ College voor zorgverzekeringen. Kostenprognose gebruik alglucosidase alfa (Myozyme®). Diemen, 2006. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ²⁰ Denis A, Simoens S, Fostier C, et al. Beleid voor Weesziekten en Weesgeneesmiddelen. KCE report 112A. België, 2009.
- ²¹ Porter ME. What is value in health care. *N. Engl J Med*. 2010;363: 2477-81.
- ²² Wiggins D. Twelve lectures on the philosophy of morality. Londen: Penguin Books; 2006.
- ²³ Rawls J. A theory of justice. Cambridge (Mass): Belknap Press of Harvard University Press; 1971.
- ²⁴ Norheim OF, Johri M, Chrischold D. et al. , Guidance on Priority Setting in health Care (GPS Health). Draft, 2012.
- ²⁵ Stiglitz J. Scrooge and intellectual property rights. *BMJ*. 2006;333:1279-80.