



## AANGETEKEND

College voor Zorgverzekeringen  
t.a.v. Mevr. mr. M. van der Veen-Helder  
Hoofd Afdeling Zorg Advies  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen

Betreft: reactie consultatie concept advies alglucosidase alfa (Myozyme®)

Kenmerk: 60/RDB/072012

Naarden, 10 juli 2012

Geachte mevrouw van der Veen-Helder,

Wij hebben de definitieve CFH rapporten en het concept advies van CVZ betreffende alglucosidase alfa (Myozyme®) ontvangen en maken graag van de mogelijkheid gebruik om een reactie te geven op het concept advies.

Alvorens hieronder, aan de hand van de pakketcriteria, specifiek in te gaan op de inhoud van het concept advies van CVZ willen wij ons standpunt met betrekking tot het concept advies kort samenvatten, mede gericht op de bespreking hiervan door de ACP.

In het appraisal gedeelte van de advisering door CVZ over alglucosidase alfa wordt de ACP een standpunt gevraagd over een concept advies waarin noodzakelijke en effectieve zorg gedeeltelijk uit het verzekerde pakket verwijderd zou worden omdat niet wordt voldaan aan het pakketcriterium kosteneffectiviteit. Naast het feit dat dit een afweging is die tot op heden nog niet zo expliciet is gemaakt, zeker niet voor een **wees**geneesmiddel waarbij er geen alternatieve behandeling bestaat, bestaan er tegen de vaststelling van dit concept advies belangrijke maatschappelijke en juridische bezwaren die ook door het CVZ worden erkend (wij gaan daar hieronder verder op in). Belangrijk hierbij is dat de randvoorwaarden voor uitstroom op grond van kosteneffectiviteit op dit moment niet zijn uitgewerkt. De Minister van VWS is dan ook van oordeel dat een verdere operationalisering van het kosteneffectiviteitscriterium noodzakelijk is en heeft het CVZ gevraagd haar daarover verder te adviseren. Het concept advies gaat ook in tegen het door de Minister ingezette beleid dat tot doel heeft het lot van patiënten met een weesziekte te verbeteren.

Verder is het van belang dat het advies uiteindelijk dient om de Minister zowel te adviseren over de wenselijkheid en haalbaarheid van eventuele uitstroom van alglucosidase alfa, als ook over de voorwaarden waaronder dat op zorgvuldige en rechtmatige wijze kan geschieden.

Gegeven deze omstandigheden dient het CVZ zich naar onze mening op dit moment te onthouden van een advies over (gedeeltelijke) uitstroom van individuele geneesmiddelen zoals alglucosidase alfa totdat de algemene maatschappelijke discussie over uitstroom van noodzakelijke en effectieve zorg op grond van kostenoverwegingen is afgerond. Daarnaast moeten de juridische randvoorwaarden wat betreft de operationalisering van begrippen, onderzoeksmethodologie en normering zijn vervuld.

Genzyme verzoekt daarom aan de ACP om, onder de huidige omstandigheden, aan het CVZ te adviseren op dit moment niet in te grijpen in de verzekerde aanspraak op alglucosidase alfa voor patiënten met zowel de klassieke als de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

## **Nadere uitwerking van het standpunt van Genzyme met betrekking tot het concept advies**

Op basis van de definitieve CFH rapporten over de toepassing van alglucosidase alfa (Myozyme<sup>®</sup>) bij de ziekte van Pompe concludeert het CVZ in het concept advies dat er met betrekking tot het pakketcriterium *noodzakelijkheid* sprake is van een gerechtvaardigde claim op de solidariteit. Met betrekking tot het pakketcriterium *effectiviteit* wordt voldoende bewezen geacht dat alglucosidase alfa een therapeutische meerwaarde heeft. Het uitkomstenonderzoek zou voldoende onderbouwing bieden voor de vaststelling van de *kosteneffectiviteit* en doelmatigheid. Op basis van deze gegevens wordt de verhouding tussen de kosten en baten acceptabel geacht voor patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe maar onacceptabel voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte. Met betrekking tot het pakketcriterium *uitvoerbaarheid* is de conclusie dat een aanspraakbeperking geen onoverkomelijke organisatorische en juridische problemen zou opleveren en het handhaven van de aanspraak bij alle vormen van de ziekte van Pompe niet haalbaar en houdbaar zou zijn. Op basis van de weging van de vier pakketcriteria komt het CVZ tot de conclusie dat de aanspraak op alglucosidase alfa beperkt dient te worden tot patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe.

### **Noodzakelijkheid en effectiviteit**

Met betrekking tot de pakketcriteria noodzakelijkheid en effectiviteit zijn wij het eens met de eindconclusies die het CVZ in het concept advies trekt, waarbij wij wel opmerken dat in de weging van de pakketcriteria de therapeutische meerwaarde die de CFH bij de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe heeft geconcludeerd onterecht wordt afgezwakt.

### **Kosteneffectiviteit**

Graag gaan wij nader in op de onderbouwing van de kosteneffectiviteit en de toepassing hiervan als pakketcriterium, in het bijzonder in de context van **wees**geneesmiddelen. Uiteindelijk geeft de weging van dit pakketcriterium de doorslag in het conceptadvies. Wij zijn van mening dat een besluit over de uitstroom van alglucosidase alfa uit het verzekerde pakket, of een beperking van de aanspraak op dit middel, op grond van uitsluitend kostenoverwegingen onder het huidige regelgevende kader onzorgvuldig en onwenselijk is en lichten dat hieronder toe.

Het is naar onze mening belangrijk om te benadrukken dat het criterium kosteneffectiviteit in bijna alle andere Europese landen (met uitzondering van het Verenigd Koninkrijk en Zweden) een veel minder grote, of zelfs geen, rol speelt in de beslissing om een (wees)geneesmiddel te vergoeden in vergelijking met de plaats die het nu inneemt in Nederland (1). In Nederland heeft het CVZ tot op heden nog nooit een advies aan de Minister van VWS uitgebracht om een behandeling waarvan de meerwaarde voor de patiënt is vastgesteld op grond van kostenoverwegingen toch uit het verzekerde pakket te verwijderen. In zijn rapport van 6 april 2012 over voorwaardelijke toelating/financiering van zorg (2) heeft het CVZ zich kritisch uitgelaten over de mogelijkheid en wenselijkheid om effectieve zorg te doen uitstromen uit het verzekerde pakket op grond van - uitsluitend - kosteneffectiviteitsoverwegingen. Het CVZ meent dat daarvoor een wettelijke basis in de Zorgverzekeringswet ontbreekt en dat een nadere operationalisering van de relevante begrippen en procedures is vereist. Daarnaast is de vraag gesteld of het maatschappelijk haalbaar is dat zorg die meerwaarde heeft verwijderd wordt uit het basispakket op grond van kosten alleen (2).

Inmiddels heeft de Minister de kritische bevindingen van het CVZ in het rapport over voorwaardelijke toelating/financiering van zorg onderschreven en heeft zij in haar brief van 15 juni 2012 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer (3) aangekondigd met het CVZ van oordeel te zijn dat een verdere operationalisering van het kostencriterium noodzakelijk is. Om die reden verzoekt de Minister het CVZ om de gestelde vraagpunten nader uit te werken en om daarvoor voor het eind van het jaar een advies uit te brengen.

Bij de interpretatie door CVZ van de kosteneffectiviteit op basis van de CFH rapporten speelt het doelmatigheidsonderzoek een belangrijke rol omdat dit als doel heeft zowel de kosteneffectiviteit als de doeltreffende toepassing in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk vast te stellen. Mede doordat het hier een doelmatigheidsonderzoek met een **wees**geneesmiddel betreft, geeft het gebruik van Nederlandse praktijkgegevens ('real-life' data) echter aanleiding tot een aanzienlijke bandbreedte in de uitkomsten voor de kosteneffectiviteit. De belangrijkste redenen hiervoor zijn de relatief beperkte duur van het onderzoek bij een chronische weesindicatie, de beperkte mogelijkheid om te vergelijken met het natuurlijk beloop van de ziekte gezien het relatief grote aandeel van patiënten die behandeld wordt ('confounding by indication'), de heterogeniteit van de behandelde patiëntenpopulatie en het verschil in aanvang van behandeling per patiënt (met andere woorden: patiënten die het meest aangedaan waren zijn als eerste gestart met therapie na het beschikbaar komen van alglucosidase alfa op de markt).

Naast het feit dat de resultaten van doelmatigheidsonderzoek bij **wees**geneesmiddelen een grote mate van onzekerheid in de uitkomsten met zich meebrengt is de toepassing van conventionele grenswaarden voor kosteneffectiviteit bij **wees**geneesmiddelen lastig te rechtvaardigen en is er meer onderzoek nodig naar alternatieven (4).

De vraag over de maatschappelijke haalbaarheid rondom het verwijderen van zorg die meerwaarde heeft uit het basispakket op grond van kosten alleen, heeft te maken met het perspectief dat daarbij wordt gehanteerd. Indien de kosteneffectiviteit wordt gekoppeld aan bepaalde grenswaarden dan neemt men een zogenaamd utilitaristisch perspectief op een vergoedingsvraagstuk en het omgaan met schaarste in de gezondheidszorg in het algemeen. Dit perspectief gaat uit van een zo groot mogelijke gezondheidswinst voor een zo groot mogelijke groep. Het vergoeden van weesgeneesmiddelen voor kleine groepen patiënten past per definitie moeilijk in dit perspectief. Echter, naast het utilitaristische perspectief bestaat ook de benadering van billijkheid ('equity') ofwel de 'rights-based' benadering: individuen in een samenleving hebben recht op een minimaal gezondheidsniveau. Dit principe is vastgelegd in de Nederlandse wet en vormt de basis van de EU-wetgeving rond weesgeneesmiddelen. Dit principe stoelt op het idee van solidariteit (5,6).

In het concept CVZ advies is overigens relatief weinig aandacht voor de kennis die middels het doelmatigheidsonderzoek is opgedaan omtrent de doeltreffende toepassing van alglucosidase alfa in de Nederlandse praktijk en legt het CVZ de nadruk met name op de nog onbeantwoorde vragen. Juist het onderzoek naar de doeltreffende toepassing is voor weesgeneesmiddelen van belang omdat het meer inzicht kan geven in de start- en stopcriteria, het aanpassen van de medische richtlijnen en het inpassen van de diagnostiek. Wij zijn van mening dat het doelmatigheidsonderzoek veel kennis heeft opgeleverd over de doeltreffende toepassing van alglucosidase alfa.

Samenvattend vinden wij met betrekking tot de toepassing van het pakketcriterium kosteneffectiviteit dat de combinatie van de onzekerheid in de uitkomsten van de kosten/QALY, de toepassing van conventionele grenswaarden en het gebrek aan operationalisering, onderzoeksmethodologie en normering naar onze mening een onvoldoende basis is om conclusies betreffende de aanspraak op alglucosidase alfa op te baseren.

#### **Uitvoerbaarheid**

Met betrekking tot het pakketcriterium uitvoerbaarheid wordt in het concept rapport een uitspraak gedaan over de wereldwijde omzet aan alglucosidase alfa in 2010 (overigens in het CVZ concept advies ten onrechte aangegeven als € 412 want dit betrof dat bedrag in dollars wat in 2010 overeenkwam met € 310 miljoen) en wordt daarbij de conclusie getrokken dat de

investeringskosten in alglucosidase alfa inmiddels terugverdiend zouden zijn. De omzet van een geneesmiddel kan echter niet eenvoudig als basis worden gebruikt om te bepalen of de investeringskosten zijn terugverdiend. Immers spelen ook het complexe klinische ontwikkelingstraject van weesgeneesmiddelen en het biotechnologische productieproces van enzymvervangingstherapie een rol in de prijs van zulke weesgeneesmiddelen (7). Tevens moet de omzet van een individueel geneesmiddel ook worden gezien in het totaalpakket aan investeringen die een bedrijf maakt voor geneesmiddelen die op de markt zijn toegelaten (bijvoorbeeld onderzoeksverplichtingen na registratie, 'compassionate use programma's' en het kosteloos beschikbaar stellen van geneesmiddelen in ontwikkelingslanden), maar ook in de ontwikkeling van innovatieve producten die de markt niet altijd halen (slechts in 7% van de gevallen waar de EMA een aanwijzing tot weesgeneesmiddel deed kreeg een product uiteindelijk een handelsvergunning (8, 9)). Dit is met name relevant voor een bedrijf dat zich in grote mate richt op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor weesziekten.

Met betrekking tot de budgetimpact van alglucosidase alfa (€ 44 miljoen) valt verder nog op te merken dat deze relatief gering is ten opzichte van de totale uitgaven van € 5,9 miljard aan farmaceutische zorg (0,74%) in 2010 (10) en € 64 miljard aan totale zorgkosten (0,069%) in 2011 (11). Hierbij dient opgemerkt te worden dat, in vergelijking met andere Europese landen, de omzet van alglucosidase alfa in Nederland relatief hoog is door de hogere prevalentie van de ziekte van Pompe (12).

Onderzoek naar de prijsontwikkeling van de behandeling van weesziekten wijst overigens uit dat de toename in kosten voor de behandeling van weesziekten ten opzichte van de totale uitgaven aan farmaceutische zorg, zoals die in de periode 2000-2010 zichtbaar was, in de komende jaren zal afvlakken (13). Die conclusie is gebaseerd op een studie waar de invloed van verschillende factoren is onderzocht. De prijs van Myozyme<sup>®</sup> is sinds de introductie in 2006 overigens nooit verhoogd.

In het conceptrapport wordt ook de suggestie gedaan dat er een andere financieringsovereenkomst met de fabrikant overeen te komen zou zijn gericht op een verlaging van de apotheekinkoopprijs. De vraag die zich daarbij voordoet is wat de uitkomst van een dergelijke overeenkomst op de prijs zou moeten zijn. Het is namelijk uitgesloten dat door een zodanige overeenkomst de kosteneffectiviteit naar een waarde onder de € 80.000/QALY zou dalen. Een dergelijke drastische prijsverlaging zal weesgeneesmiddelen volstrekt onrendabel maken waardoor de ontwikkeling en innovatie van weesgeneesmiddelen tot stilstand zal komen.

CVZ wijst ook op een ethische discussie die mogelijk zal volgen op een eventueel besluit om de aanspraak op alglucosidase alfa te beperken en stelt daarbij de vraag of een behandeling gestaakt mag worden bij een patiënt met een goede respons op de behandeling. Er wordt ook een suggestie gedaan voor een 'alternatieve regeling' voor deze patiënten. Het is echter allerm minst duidelijk hoe een dergelijke 'regeling' in de praktijk vormgegeven moet worden. Immers, de patiënten die momenteel in het expertisecentrum behandeld worden hebben baat bij de behandeling (anders zou volgens het behandelprotocol de behandeling zijn gestaakt). Een dergelijke alternatieve regeling zou in de praktijk voor al deze patiënten (85% van de patiënten die momenteel met alglucosidase alfa worden behandeld, oftewel 85 volwassen patiënten) moeten gaan gelden. Hier wordt dus duidelijk dat het in de praktijk zeer lastig is de aanspraak op een middel met een therapeutische meerwaarde te beperken en toch recht te doen aan de positieve effecten die patiënten ervan ondervinden.

Tenslotte willen wij wijzen op het algemene effect op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor weesziekten wanneer deze middelen uiteindelijk niet voor een prijs aangeboden kunnen worden waarmee investeringskosten en productiecosten van het middel zelf, maar ook de kosten die gemoeid zijn met onderzoek naar en ontwikkeling van middelen die uiteindelijk de markt niet



halen, terugverdiend kunnen worden. Naar onze mening zal dit een negatief effect hebben op het onderzoek naar weesziekten en de ontwikkeling van middelen daarvoor en dus uiteindelijk leiden tot verminderde kennis over, en behandelmogelijkheden voor, weesziekten. Die ontwikkeling zou niet in lijn zijn met het beleid dat er op is gericht het lot van patiënten met een weesziekte te verbeteren, zoals door de Minister van VWS uiteengezet in een brief naar de Voorzitter van de Tweede Kamer (14).

Op basis van bovenvermelde argumenten zijn wij het oneens met de conclusie van CVZ in het conceptadvies dat de aanspraak op alglucosidase alfa beperkt zou moeten worden tot de klassieke vorm van de ziekte van Pompe en pleiten wij voor een continuering van de verzekerde aanspraak op alglucosidase alfa voor patiënten met zowel de klassieke als de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe. In het algemeen vinden wij het van belang dat innovatieve weesgeneesmiddelen voor ziekten waar nu nog geen, of geen optimale, therapie beschikbaar is, ontwikkeld blijven worden en beschikbaar komen en blijven.

Met vriendelijke groet,

Lars W. Wormhoudt  
Associate Director Market Access

Bert de Jong  
General Manager

C.C.

- Commissie Farmaceutische Hulp (CFH, t.a.v. dhr. M. van der Graaff)
- Orde van Medisch Specialisten (OMS)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ, t.a.v. dhr. H. Kemna)
- Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF)
- Vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland (NEFARMA, t.a.v. dhr. J. Oltvoort)
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU, t.a.v. mevr. R. Poll)
- Erasmus MC, Afdeling kindergeneeskunde, deelspecialisme Metabole Ziekten en Genetica (t.a.v. Prof. Dr. A.T. van der Ploeg)
- Vereniging Spierziekten Nederland (VSN, t.a.v. mevr. R. Broekgaarden)

## Referenties

- 1) EMINET/The London School of Economics and Political Science. 'Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience'; draft version, 15 mei 2012
- 2) CVZ rapport. 'Voorwaardelijke toelating/financiering van zorg', 6 april 2012
- 3) Brief minister van VWS. 'Reactie op CVZ adviezen', Z-3119679, 15 juni 2012
- 4) Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23:36-42
- 5) Boon W. Rapport Universiteit van Utrecht in opdracht van de stuurgroep weesgeneesmiddelen. 'Doelmatigheidsonderzoek weesgeneesmiddelen, analyse en toekomstperspectieven', juli 2011
- 6) Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJMed* 2005; 98:829-36
- 7) Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010; 9:921-929
- 8) Kreeftmeijer-Vegter AR, van Veldhuizen CKW, de Vries PJ. Weesgeneesmiddelen: beschikbaarheid, betrouwbaarheid en bekostiging. *NTvG* 2012; 156:A4252
- 9) The Committee for orphan Medicinal products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery* 2011; 10:341-349
- 10) Stichting farmaceutische kengetallen. Data en feiten 2011  
<http://www.sfk.nl/pdf-documenten/data-en-feiten/data-en-feiten-2011>
- 11) Rijksbegroting 2012.  
<http://www.gezondheidszorgbalans.nl/kosten/zorguitgaven/totale-zorguitgaven/>  
<http://www.rijksbegroting.nl/2012/voorbereiding/begroting?hoofdstuk=40.25>
- 12) Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JHJ, Sandkuijl LA, Reuser AJJ, van der Ploeg AT. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur. J. Hum. Gen.* 1999; 7:713-716
- 13) Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6:1-10
- 14) Brief minister van VWS. 'De Nederlandse strategie met betrekking tot zeldzame ziekten', GMT/IB/3096637, 29 februari 2012

## College van Zorgverzekeringen (CVZ)

T.a.v. Mw. mr. M. van der Veen-Helder – Hfd Zorgadvies &

Dr. M van der Graaff - Secretaris CFH

Postbus 320

1110 AH Diemen

Doorkiesnummer 010 7035060

Faxnummer 010 7035306

Intern postadres He 222

E-mail [r.maas@erasmusmc.nl](mailto:r.maas@erasmusmc.nl)

Ops kenmerk RvB333807/EC/ds

Datum 12 juli 2012

Betreft Reactie consultatie advies alglucosidase alfa (Myozyme®)

Postadres

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder en dr. Van der Graaff,

Bezoekadres

's Gravendijkwal 230

3015 CE Rotterdam

Hierbij willen wij (als behandelaars) vanuit het Erasmus MC reageren op het concept rapport "Advies alglucosidase alfa (Myozyme®) bij de indicatie 'ziekte van Pompe'" dat voorgelegd zal worden aan de ACP.

Parkeergarage

Westzeedijk 361

3015 AA Rotterdam

### Toelichting:

#### De ziekte van Pompe: het klinisch spectrum en de werking van therapie

De ziekte van Pompe is een lysosomale glycogeen stapelingsziekte veroorzaakt door een erfelijke tekort aan het enzym alfa -glucosidase. De mate van enzymdeficiëntie bepaalt de ernst van de ziekte. Patiënten met de klassiek infantiele vorm maken geen actief alfa-glucosidase en hebben de meest ernstige vorm. Zij hebben vaak al symptomen bij geboorte, leren niet omrollen, zitten of staan en overlijden zonder behandeling binnen het eerste jaar aan algehele spierzwakte door insufficiëntie van ademhalingspijpen en hartfalen. Oudere kinderen en volwassenen, die de ziekte krijgen, hebben enige restactiviteit van het enzym en daardoor een langzamer progressieve vorm. Zij worden door toenemende spierzwakte uiteindelijk afhankelijk van een rolstoel en beademingsapparatuur en overlijden vaak vroegtijdig door ademhalingsproblemen. Zowel de ernst van de mutaties in het alfa-glucosidase gen, als de ziekte duur zijn bepalend voor de ernst van de ziekte. Daarom zijn kinderen met de ziekte van Pompe per definitie slechter af dan volwassenen.

De therapie Myozyme® (recombinant humaan alfa-glucosidase) is een intraveneuze therapie en er op gericht het erfelijk alfa-glucosidase tekort in individuele spiercellen te herstellen en spierkracht en functie van patiënten te behouden of te verbeteren. Trials bij patiënten met de klassiek infantiele vorm hebben aangetoond dat Myozyme® de (beademingsvrije) overleving en de motorische uitkomst van patiënten met de klassiek infantiele vorm significant verbetert. Een placebo gecontroleerde studie bij volwassenen liet zien dat aan het einde van studie volwassenen met de ziekte van Pompe die Myozyme kregen significant verder konden lopen en een significant betere longfunctie hadden dan de patiënten die behandeld werden met placebo. Middels het op verzoek van CVZ uitgevoerde doelmatigheidsonderzoek werd daarnaast aangetoond dat Myozyme een significant effect heeft op de spierkracht van volwassenen (voor start nam de spierkracht af en na start nam deze toe; ook de verandering was significant) en op de overleving van volwassenen.

Voorzitter

prof. dr. H.A. Büler

Decaan/Vice-voorzitter

prof. dr. H.A.P. Pols

Leden

mw. E.R. Carter MBA

Secretaris

Drs. R.J. Maas

**Onze reactie:**

Het Erasmus MC onderschrijft ten eerste de conclusies van het CVZ dat de ziekte van Pompe een ernstige ziekte is, dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten met de ziekte van Pompe, dat alglucosidase alfa (Myozyme®) dus bewezen effectief is bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe en dat de ziekte door zijn ernst een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

Wij kunnen ons absoluut niet vinden in het voorlopig advies van CVZ om alglucosidase alfa (Myozyme®)

1. alleen te vergoeden voor patiënten met de klassiek infantiele vorm in een dosis van 20 mg/kg/2 weken en potentieel niet in een hogere dosering.
2. niet meer te vergoeden en uit te sluiten bij oudere kinderen en volwassenen.

Wij zijn van mening dat, indien dit voorlopig advies wordt opgevolgd, dit de gezondheid van onze patiënten (baby's, oudere kinderen en volwassenen met de klassieke en niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe) ernstig schaadt of zelfs hun leven in gevaar brengt.

Daarnaast heeft het voorlopig advies niet alleen consequenties voor patiënten met de ziekte van Pompe, maar is er ook sprake van een veel bredere implicatie, die wij hieronder uiteen zullen zetten.

Wij verzoeken het CVZ daarom zijn voorlopig advies te herzien.

**A. De ziekte van Pompe, de eerste behandelbare erfelijke spierziekte en het resultaat van 25 Jaar Nederlands onderzoek**

Het Erasmus MC ziet het als academisch medisch centrum als één van haar belangrijkste taakstellingen om innovatieve behandelingen te ontwikkelen voor patiënten met als doel hun gezondheidssituatie te verbeteren. Met de ontwikkeling van enzymtherapie voor de ziekte van Pompe is het Erasmus MC er in geslaagd om vanuit het laboratorium een daadwerkelijke therapie (translationeel onderzoek) te ontwikkelen voor een ziekte die voorheen onbehandelbaar was. Sinds 1985 investeert het Erasmus MC (onder leiding van Arnold Reuser en Ans van der Ploeg) in het ontwikkelen van innovatieve behandelingen voor de ziekte van Pompe. Belangrijke stappen in het onderzoek waren: klonering van het alfa-glucosidase gen, genereren van een knock-out muismodel voor de ziekte, ontwikkelen van biotechnologische productiemethoden voor recombinant humaan alfa-glucosidase in melk van transgene dieren in Chinese hamster ovariumcellen, het uitvoeren van haalbaarheidsstudies in gekweekte cellen van patiënten en in muizen met de ziekte van Pompe en uiteindelijk de eerste klinische trial wereldwijd. Deze stappen zijn instrumenteel geweest voor de huidige beschikbare behandeling en nog steeds investeert het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten in het Erasmus MC, als internationaal expertise centrum op het gebied van de ziekte van Pompe, in het verbeteren van de behandeling en het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden, die potentieel effectiever, mogelijk goedkoper, en/of minder vaak hoeven te worden toegepast. Ook voor deze verdere innovatie is het belangrijk het lange termijn effect van huidige behandelmethoden te leren kennen om uiteindelijk te bepalen wat het best haalbare is voor patiënten.



Met het beschikbaar komen van enzymtherapie is de ziekte van Pompe wereldwijd de eerste behandelbare erfelijke spierziekte. Ook is het voor de eerste keer dat er vanuit Nederland een succesvolle behandeling voor een erfelijke weesziekte werd ontwikkeld. Hiermee zet Nederland zich ook als kennisland internationaal op de kaart. De ontwikkeling heeft daarmee een bredere implicatie dan voor de ziekte van Pompe alleen. Het leert niet alleen hoe men basaal wetenschappelijk onderzoek kan vertalen naar een therapie voor patiënten (translationeel onderzoek), maar ook hoe men als academisch medisch centrum kennis valoriseert. Daarnaast leert de ziekte van Pompe ons, als eerste behandelbare spierziekte, veel over spierregeneratie en herstel. Dit is ook weer belangrijk voor andere spierziekten waar nieuwe behandelingen voor in ontwikkeling zijn (zoals de ziekte van Duchenne of mitochondriale myopathieën). Kortom de ontwikkeling van deze innovatieve behandeling voor de ziekte van Pompe dient een breder maatschappelijk belang.

Het onderzoek naar behandelmethoden voor de ziekte van Pompe werd aanvankelijk gesteund vanuit collectebusfondsen (Prinses Beatrix Fonds en Stichting Sophia Wetenschappelijk Onderzoek) en later ook vanuit de overheid (ZonMw, TI Pharma), de Europese Unie (European Union, 7<sup>th</sup> Framework Programme, internationale samenwerking met verschillende gerenommeerde onderzoekscentra) en de industrie.

**B. Het uitbrengen van een advies om Myozyme® voor kinderen en volwassenen met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe potentieel niet te vergoeden, is prematuur en maatschappelijk onverantwoord.**

Myozyme® (alglucosidase Alfa, recombinant humaan alfa-glucosidase uit CHO cellen) werd uiteindelijk in 2006 geregistreerd door de EMA en de FDA. Dit gebeurde uiteindelijk op basis van een "pivotal" trial bij 16 patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe (Kishnani et al. 2007, Neurology). Pas eind 2005 begin 2006 startte de multicenter internationale placebo gecontroleerde studie bij 90 volwassenen (waaraan het Erasmus MC als grootste trial centrum deelnam). De resultaten van deze studie werden gepubliceerd in 2010 in het gerenommeerde tijdschrift "The New England Journal of Medicine" (van der Ploeg et al.). Sinds 2007-2008 startten geleidelijk aan meer kinderen en volwassen met de inmiddels geregistreerde Myozyme behandeling. Begin 2011, op t=4, werden als onderdeel van het doelmatigheidsonderzoek door het Erasmus MC de resultaten van aanvullend onderzoek in de Nederlandse patiëntengroep aan het CVZ/CFH gepresenteerd. Voor het merendeel van de volwassen patiënten waren toen slechts data van maximaal 2-3 jaar Myozyme behandeling beschikbaar voor analyse. Voor de door het Erasmus MC uitgevoerde studie waarin het effect van Myozyme op survival in een internationaal cohort van 283 volwassen patiënten met de ziekte van Pompe werd aangetoond, was de mediane follow-up tijd na start van enzymtherapie 4 jaar.

Het Erasmus MC beschouwt het als zeer bijzonder dat zo kort na de introductie van een middel op markt al zeer belangrijke effecten bij volwassen patiënten konden worden aangetoond, zoals verlenging van overleving. Dit wijst er ook op dat alglucosidase alfa als behandeling ook effect sorteert bij volwassen patiënten die zeer ernstig zijn aangedaan, omdat deze patiënten het meeste risico lopen te overlijden.

Desalniettemin vinden wij dat de periode tot t=4 na introductie van Myozyme in Nederland veel te kort is om voor een chronische erfelijke spierziekte als de ziekte van Pompe de lange termijnprognose definitief te bepalen en al zeker om definitieve richtlijnen (in en exclusie criteria)

voor de toekomst voor behandeling van patiënten op te stellen. Het risico bestaat dan ook dat het CVZ door haar voorlopig advies de toekomstige toepassing van Myozyme voor het merendeel van de patiënten onmogelijk maakt terwijl de leercurve ten aanzien van hoe en wanneer patiënten met de ziekte van Pompe het best behandeld kunnen worden net begonnen is.

Meer complete datasets dan verzameld door het Erasmus MC en waarop nu beter beslissingen genomen kunnen worden zijn er tot dusverre niet. Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten in het Erasmus MC beschikt, mede door centralisatie van de zorg in Nederland, haar lange historie ten aanzien van onderzoek naar de ziekte van Pompe, haar internationale samenwerking en haar gerenommeerde internationale positie, als grootste expertise centrum op het gebied van de ziekte van Pompe wereldwijd in vergelijking tot andere internationale centra, over de meest complete en uitgebreide follow-up dataset van behandelde en onbehandelde patiënten.

Het Erasmus MC concludeert dan ook als internationaal expertise centrum dat het advies om grote groepen patiënten vroegtijdig uit te sluiten van behandeling met een adequate dosering allereerst de gezondheid van patiënten (baby's, oudere kinderen en volwassenen) met de ziekte van Pompe ernstig bedreigt. Ten tweede vindt zij het onethisch en maatschappelijk onverantwoord om een bewezen effectieve behandeling eerst toe te kennen aan patiënten en daarna weer te ontnemen. Ten derde brengt het een halt toe aan het vergaren van wetenschappelijke kennis rond de eerste beschikbare behandeling voor een erfelijke spierziekte. Ten vierde brengt het huidige en toekomstige initiatieven ten aanzien van de ontwikkeling van andere weesgeneesmiddelen voor zeldzame erfelijke (spier) ziekten in gevaar.

Indien het voorlopig advies van CVZ wordt opgevolgd, rijst zelfs de vraag of het nog wel zinvol om in de toekomst innovatieve behandelingen voor weesziekten te ontwikkelen als uiteindelijk toch blijkt dat deze weesgeneesmiddelen onbetaalbaar zijn. De Nederlandse overheid dient ons inziens daarom in de toekomst vooraf richtlijnen op te stellen ten aanzien van de bekostiging van weesgeneesmiddelen en niet achteraf, zoals nu gebeurt, en waarvan onze patiënten de dupe dreigen te worden. Het Erasmus MC wil met haar thans opgedane kennis de overheid hierin graag adviseren. Daarnaast is door CVZ en het Ministerie van VWS in recente presentaties de mogelijkheden van prijs- en kostenafspraken met de industrie naar voren gebracht. Deze mogelijkheden om de kosten te beteugelen verdienen een gerede kans boven het uitsluiten van behandeling van patiënten.

**C. Het Erasmus MC streeft naar een zo goed mogelijke toekomst voor patiënten; daarbij hoort ook het toestaan van een hogere dosering voor bepaalde patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe**

Onomstotelijk staat vast dat de standaarddosering 20 mg/kg per twee weken de overleving van kinderen met de infantiele vorm van de ziekte van Pompe en de motorische uitkomst sterk verbetert.

Over de afgelopen jaren hebben wij als behandelaars in het Erasmus MC geleerd dat tijdig starten van de behandeling enorm belangrijk is om het tij te keren en dat het moeilijk is ademhalingsinsufficiëntie, indien eenmaal opgetreden, weer ongedaan te maken, maar ook dat het ene kind soms beter op deze standaarddosering reageert dan het andere. Dit verklaart onder andere waarom kinderen met de klassiek infantiele vorm, ondanks Myozyme behandeling, soms toch overlijden of niet leren lopen of toch afhankelijk worden van beademing.

De ziekte van Pompe is namelijk bij onbehandelde patiënten met de klassiek infantiele vorm een zeer snel progressieve aandoening en leidt binnen gemiddeld 6-8 maanden tot volledige en irreversibele destructie van alle skeletspieren inclusief de spieren om te leren lopen en de ademhalingspijpen. De balans is uiterst delicaat en behandeling een uitdaging.

Door indicatierichtlijnen aan te scherpen proberen wij met het daarvoor in het leven geroepen Erasmus MC indicatieteam voortdurend om de uitkomst van patiënten steeds verder te verbeteren. Wij zijn daar succesvol in, maar het vraagt soms ook om moeilijke beslissingen. In verschillende situaties hebben wij in overleg met ouders besloten om af te zien van behandeling omdat kinderen te ernstig waren aangedaan. In andere gevallen werd besloten niet over te gaan tot beademing met ook een desastreus gevolg. Bij weer andere kinderen werd op basis van hun klinische conditie (en op basis van gefundeerde wetenschappelijke overwegingen) besloten tot starten met een hogere dosis om hun kansen te vergroten. De voorlopige resultaten laten zien dat dit beleid leidt tot een verdere verbetering van de overleving en de motorische uitkomst van kinderen met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe die behandeld worden met Myozyme. Vier kinderen die van meet af aan behandeld werden met een hogere dosering overleefden tot dusverre allen beademingsvrij en leerden alle vier lopen. Zij presteerden beter dan een referentiegroep van 6 kinderen, die met een lagere dosis werden behandeld. Voorlopige resultaten werden gepresenteerd in de replek, die werd ingediend door het Erasmus MC op 31 december 2012 naar aanleiding van conceptversies van het Farmacotherapeutisch rapport, het rapport uitkomstenonderzoek en het kosteneffectiviteitanalyses (november 2012). Thans is een wetenschappelijk publicatie over de voorlopige resultaten in voorbereiding. Deze zal vertrouwelijk aan het ACP worden toegezonden voor de vergadering in september a.s.

Wij willen benadrukken dat het hierbij gaat om zeer kleine patiëntenaantallen. Verder onderzoek, bij voorkeur in internationaal verband, is nodig om precies te bepalen welke kinderen uiteindelijk het meeste baat hebben bij behandeling met een hogere dosering. Op dit moment kunnen wij onvoldoende de risico's overzien wat er gebeurt als wij kinderen terug te zetten in dosering. In het verleden hebben wij geleerd dat eenmaal verloren mijlpalen niet of zelden teruggewonnen worden. Het Erasmus MC concludeert ook hier dat er meer tijd nodig is om definitieve richtlijnen op te stellen en dat het potentiële voorlopig advies van CVZ om een hogere dosis niet te vergoeden op dit moment onverantwoorde gezondheidsrisico's voor patiënten met zich meebrengt.

Daarnaast wordt in internationaal verband, inclusief in het Erasmus MC, onderzoek gedaan naar de rol van antilichamen en de rol van CRIM status bij patiënten met de klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe. Ook het implementatie van deze resultaten zal naar verwachting op termijn de therapieresultaten verder verbeteren.

**D. Nader onderzoek dient verricht te worden om lange termijn effecten te bepalen bij kinderen en volwassenen met de ziekte van Pompe en groepen patiënten te identificeren die het meest baat hebben bij de behandeling. Op t=0 was reeds duidelijk dat de behandeling met Myozyme® niet kosteneffectief zou zijn.**

Het CVZ zet de overlevingswinst van patiënten met de klassiek infantiele vorm af tegen die van patiënten met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe en concludeert dat Alglucosidase Alfa de overleving van kinderen en volwassenen met de niet klassieke vorm "slechts"

met 2 jaar verlengt. Deze conclusie is ons inziens misleidend en doet afbreuk aan de geobserveerde onderzoekresultaten.

Dit willen wij onderbouwen met de volgende punten:

- 1) Als expertisecentrum vinden wij het juist heel bijzonder dat wij 5 jaar na introductie van behandeling bij een zeldzame aandoening al een overlevingswinst hebben aangetoond. Analyse van 283 prospectief vervolgdde **volwassen** patiënten toont met statistische significantie aan dat volwassen patiënten bij behandeling een tweemaal grotere kans hebben om te overleven dan zonder behandeling. Deze analyses corrigeren voor selectie bias, en deze empirische studie moet ons inziens ook meegenomen worden in de overweging. De resultaten van deze studie zijn recentelijk ter publicatie aangeboden en zullen voorgelegd worden aan de ACP.
- 2) Het CVZ baseert zich in haar conclusie ten aanzien van survival op de uitkomsten van een modellering door het iMTA (Institute of Medical Technology Assessment). In dit model is gebruik gemaakt van extrapolatie van gegevens. Dit brengt onzekerheid met zich mee, vooral omdat deze gebaseerd zijn op een relatief korte follow-up periode en relatief beperkt aantal patiënten. Deze onzekerheid is bij zeldzame aandoeningen nog groter dan bij andere ziekten. De werkelijke overlevingswinsten na 40 jaar zijn dus niet geobserveerd. Kosteneffectiviteitonderzoek wordt bemoeilijkt door kleine patiëntenaantallen. Onder de gegeven omstandigheden van kleine aantallen patiënten en hoge prijs is het onwaarschijnlijk dat de behandeling met Myozyme kosteneffectief zou zijn. In nationale- en internationale debatten komt echter ook naar voren dat de kosteneffectiviteitsratio voor de behandeling mogelijk niet overeenkomt met de maatschappelijk preferenties.

Nota bene, voor alle partijen was het voor aanvang van het doelmatigheidsonderzoek (t=0) reeds duidelijk dat de behandeling met alglucosidase alfa nooit kosteneffectief zou blijken. Desondanks zijn het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten van het Erasmus MC en het iMTA (Erasmus Universiteit) een samenwerking aangegaan in de wetenschap dat zij op basis van hun expertise een pioniersrol zouden kunnen spelen in het gebruik van kosteneffectiviteitonderzoek bij weesgeneesmiddelen. Deze samenwerking heeft voor beide partijen geleid tot constructieve inzichten in de problematiek rond kosteneffectiviteitonderzoek bij weesgeneesmiddelen. Deze kennis delen wij graag met het CVZ in het kader van beleidsvorming in de toekomst.

- 3) In haar concept rapport van het CVZ wordt een belangrijke vraag gesteld: wie zijn de patiënten die goed reageren op de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®). Met deze vraag zijn wij volop bezig middels onderzoek naar prognostische factoren ten aanzien van de behandeluitkomst. Dit onderzoek draagt bij aan de ontwikkeling van start en stopcriteria bij de behandeling met alglucosidase alfa (Myozyme®).
- 4) Het Erasmus MC maakt zich ook ernstig zorgen over het feit dat het CVZ advies geen onderscheid maakt tussen kinderen en volwassenen met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe in haar voorlopig advies Myozyme niet meer te vergoeden en uit te sluiten. De meeste door ons gepresenteerde gegevens over de ziektelast en effecten van enzymtherapie komen enerzijds uit studies bij volwassenen met de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe en anderzijds bij kinderen met de klassiek infantiele vorm.

De gegevens verkregen bij volwassenen, kunnen niet zomaar doorgetrokken worden naar kinderen met de niet klassieke vorm, die per definitie door de ernst van de mutaties in het alpha-glucosidase gen en/of hun vroege presentatie een slechtere prognose hebben.

De ziektelast zal dus in werkelijkheid voor kinderen hoger uitvallen. Dit betekent ook dat de kosteneffectiviteitanalyses waarschijnlijk gunstiger uitvallen voor deze patiënten indien zij apart geanalyseerd zouden worden, te meer omdat kosten van behandeling lager zijn voor deze groep patiënten.

**Concluderend:**

Het Erasmus MC onderschrijft de conclusies van het CVZ dat de ziekte van Pompe een ernstige ziekte is, dat alglucosidase alfa (Myozyme®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten met de ziekte van Pompe en dat alglucosidase alfa (Myozyme®) dus bewezen effectief is bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe.

De ziekte rechtvaardigt door zijn ernst een claim op de solidariteit.

Ook onderschrijft het Erasmus MC de bewering dat indien het geneesmiddel wordt uitgesloten vanuit het verzekerde pakket er geen alternatieve behandeling beschikbaar is met vergelijkbaar effect.

Het is voor ons als artsen dan ook onbegrijpelijk dat het CVZ adviseert om deze behandeling niet meer ter vergoeden voor kinderen en volwassenen met de niet klassieke vorm en een dosisbeperking op te leggen voor patiënten met de klassiek infantiele vorm.

Wij zijn van mening dat, indien dit voorlopig advies wordt opgevolgd, dit de gezondheid van onze patiënten (baby's, oudere kinderen en volwassenen met de klassieke en niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe) ernstig schaadt of zelfs hun leven in gevaar brengt. Met name vinden wij het onethisch om patiënten, die eerst ingesteld zijn op een effectieve behandeling, die behandeling nu weer te ontnemen. Het is dan ook te verwachten dat een dergelijke drastische maatregel zal leiden tot maatschappelijke onrust.

De behandelend artsen zijn van mening dat een bewezen effectieve therapie te allen tijde beschikbaar moet zijn voor onze patiënten. Daarom verzoekt het Erasmus MC het College om haar advies aan de Minister met betrekking tot het vergoeden van alglucosidase alfa voor patiënten met de niet-klassieke vorm bij te stellen en een aangepaste hogere dosering beschikbaar te stellen voor patiënten met de klassieke vorm.

Tevens wijzen wij op het belang van aanvullend onderzoek naar langetermijn effecten van behandeling met alglucosidase alfa en prognostische factoren. Met behulp van dit aanvullend onderzoek kunnen mogelijk in de toekomst richtlijnen ten aanzien van behandeling worden aangescherpt.

Ook wijzen wij op de bredere maatschappelijke implicaties en consequenties van het voorlopig advies voor de ontwikkeling van innovatieve behandelingen en het beschikbaar komen van weesgeneesmiddelen voor zeldzame erfelijke ziekten in het algemeen.

Pagina 8/8

Ons kenmerk RvB333807/EC/ds

Datum 12 juli 2012

Wij zijn ons bewust van de stijgende kosten binnen de gezondheidszorg en de keuzes die het CVZ gedwongen wordt om te maken. Toch willen wij benadrukken dat de discussie over de prijs, met name in zo'n laat stadium, niet ten koste moet gaan van onze patiënten.

Wij voorspellen dat in de toekomst meer discussie zal ontstaan over de vergoeding van wees-geneesmiddelen. Wij zijn graag bereid om onze ervaringen en expertise te delen en mogelijk een adviserende rol te spelen voor het CVZ en het Ministerie van VWS.

Hoogachtend,

Mw. E.R. Carter MBA  
Raad van Bestuur Erasmus MC

Prof. dr. A.T. van der Ploeg  
Hoofd Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten Erasmus MC

Dr. L. Hakkaart  
Universitair Hoofd Docent, iMTA, Erasmus Universiteit Rotterdam



Farmaceutische bedrijven wordt vaak verweten alleen maar geneesmiddelen voor grote indicaties te willen ontwikkelen. Het kan naar onze mening niet zo zijn dat overheden onderzoek naar zeldzame ziekten aan de voorkant stimuleert om dan vervolgens aan de achterkant de vergoeding op slot te gooien. De EU heeft een zeer effectief stimuleringsbeleid opgezet, bestaande uit 10 jaar marktexclusiviteit, centrale registratie in de Europese Unie, advies bij opstellen van onderzoeksprotocollen en registratieaanvragen, en reductie van registratiekosten voor het nieuwe middel. Daarnaast moeten de individuele lidstaten nationale stimuleringsmaatregelen nemen.

Het ontwikkelen van geneesmiddelen kost veel geld. Het klinisch onderzoek is daarbij een belangrijke kostenpost. Ook het ontwikkelen van ziektebekendheid, educatie en tijdige en correcte diagnostiek voor dit soort zeldzame aandoeningen brengt veel "ontginningswerk" en relatief hoge kosten met zich mee in vergelijking met andere geneesmiddelen (er is niet al vanaf het begin een grote populatie die in korte tijd behandeld kan gaan worden met het product). Het is daarom wenselijk dat onderzocht wordt in hoeverre het mogelijk is dat overheden reeds in de vroege fase al overgaan tot het geven van vergoeding. In Frankrijk is daar al enige ervaring mee (ATU - Authorisation Temporary Use).

Dit vereist een goede samenwerking tussen overheid en farmaceutische bedrijven. Naar onze mening is dit de beste mogelijkheid om te voldoen aan de wens van de overheid ook voor kleine ernstige aandoeningen geneesmiddelen te ontwikkelen.

Met vriendelijke groet,

Jan Oltyóort  
Senior Beleidsadviseur Gezondheidseconomie

Cc.: Dhr. drs. H.R. Hurts (VWS)

Bijlage: Artikel Michael Drummond uit Eurohealth 2008



# Challenges in the economic evaluation of orphan drugs

Michael F Drummond

*Summary: Increasing pressures on health care budgets have led to a growing interest in the use of economic evaluation in reimbursement decisions for drugs and other health technologies. Although economic evaluation methods are becoming more established internationally, doubts have been raised about their use in drugs for rare diseases (often known as 'orphan drugs'). This paper discusses the potential deviation between social value and cost-effectiveness, the impact of rarity on the estimation of the cost-effectiveness ratio and the key questions surrounding the economics of orphan drugs.*

*Keywords: cost-effectiveness analysis, health policy, resource allocation.*

Increasing pressures on health care budgets have led to a growing interest in the use of economic evaluation in reimbursement decisions for drugs and other health technologies. Under this approach, an assessment of value for money is undertaken by comparing the incremental costs of the new technology (with respect to relevant existing technologies) with the incremental benefits. The incremental benefits are normally defined in terms of health gain, either by use of a generic measure such as the quality-adjusted life-year (QALY), or by use of a relevant clinical outcome for the disease area concerned.

The economic evaluations do not, of themselves, determine whether a given health technology gives good value for money. This has to be judged against an external standard, such as the cost-effectiveness of interventions that are already funded in the health care system, or an explicit benchmark (or threshold) of willingness-to-pay for a unit of health gain. For example, in England and Wales, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) operates a threshold range of £20,000–£30,000 per QALY

gained.<sup>1</sup> Health technologies with an incremental ratio of less than £20,000 per QALY gained are highly likely to be reimbursed; those with a ratio in excess of £30,000 would require other arguments in order for them to be funded.

NICE is unusual in being so specific about its decision-making threshold. Most reimbursement agencies do not reveal their thresholds and, in the case of agencies not using a generic measure like the QALY, such thresholds would be hard to infer.

Although economic evaluation methods are becoming more established internationally,<sup>2</sup> doubts have been raised about their use in drugs for rare diseases. Most of the orphan drugs appraised to date have cost-effectiveness thresholds well in excess of the 'accepted' level and would not be reimbursed according to conventional criteria. McCabe *et al*<sup>3,4</sup> argue that this is not an argument for treating orphan drugs any differently from pharmaceuticals in general and question whether there should be any premium for rarity. On the other hand, Drummond *et al*<sup>5</sup> argue that there may be more to assessing the social value of health technologies than the estimation of the incremental cost-effectiveness ratio. Therefore this paper discusses (i) the potential deviation between social value and cost-effectiveness (ii) the impact of rarity on the estimation of the cost-effectiveness ratio and (iii) the key questions surrounding the economics of orphan drugs.

## Potential deviation between social value and cost-effectiveness

As mentioned above, the denominator in the cost-effectiveness ratio is usually a measure of health gain, typically the QALY. In addition, QALYs in the calculation are normally equally weighted; that is, a gain of one QALY is considered to be the same no matter to whom it accrues.

However, an analysis of decisions by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australia<sup>6</sup> showed that, while decisions followed a general cost-effectiveness logic, it was clear that other factors were taken into account. George *et al* give several reasons for the apparent deviation from the cost-effectiveness criterion. These include the lack or inadequacy of alternative treatments for the disease concerned, perceived need in the community, seriousness of the patient's condition, pursuit of equity, the rule of rescue, as well as access and affordability from the patient perspective and financial implications for the government.

The extent to which these factors do, or should, impact on health care decision-making is a matter for discussion and debate. However, it is clear that most orphan drugs are for serious conditions, for which other treatments may not be available. Orphan drugs also tend to be expensive on a per patient basis, but have limited impact on the health care budget as a whole, as there are so few patients with these health conditions.

*Michael F Drummond is Professor of Health Economics, Centre for Health Economics, University of York and part-time Professor, LSE Health, London School of Economics and Political Science. Email: md18@york.ac.uk*

**Rarity and the cost-effectiveness ratio**

The most obvious impact of rarity on cost is that, because the patient population for most orphan drugs is very small, the costs of research and development (R&D) need to be recovered by charging a much higher cost per patient than for drugs with large sales potential. Although there is some evidence of a relationship between the size of the population and annual treatment cost,<sup>7</sup> the pricing of all drugs (including orphan drugs) is rather opaque.<sup>4</sup> Therefore, it is not surprising that decision-makers have some doubts about prices charged. The only audited public statement about the costs of R&D of an orphan drug, in the annual accounts of the Genzyme Corporation, suggests that development costs are substantial, although a little lower than the cost of a mainstream pharmaceutical (mainly because the clinical development programme involves smaller patient numbers).

The main impact of rarity on the estimation of effectiveness is that, given the small patient population, it is difficult to enrol sufficient numbers of patients in clinical studies. Also, because of small numbers, the epidemiology of rare diseases is less well understood, making the projections of long-term benefit, beyond the end of the trial, or from surrogate markers to final clinical outcomes, more speculative. This greatly increases the uncertainty facing the decision-maker when considering orphan medicines.

**Key questions surrounding the economics of orphan drugs**

*How much efficiency is the public willing to trade for access to orphan drugs?*

Given their lack of cost-effectiveness, the funding of orphan drugs can only be justified if the public is willing to give up some of the overall health gain produced by the health care system, because access to treatments for rare diseases is perceived to be a socially valuable objective. More exploration of this issue is required, either by surveying members of the public, or by using the 'person trade-off' (PTO) approach to estimating QALYs. This approach,<sup>8</sup> estimates QALYs by asking respondents how many individuals, with a given disease receiving treatment, would be equivalent to saving one healthy life.

*How can social value best be introduced into the technology assessment process?*

If there is, indeed, more to the assessment of social value than cost-effectiveness,

these additional elements would need to be incorporated into the assessment process. A different way of weighting QALYs, either by use of the PTO approach or another set of equity weights, would be one option. The other main approach would be a structured discussion, whereby the various identified factors (for example, condition seriousness) would be discussed alongside data on cost-effectiveness.

The latter approach is already used to some extent by NICE.<sup>1</sup> More research is required on the pros and cons of the different approaches to introducing the consideration of social value into the technology assessment process.

*How can we ensure that the returns from investment in orphan drug development are reasonable?*

The European Union, the USA and Japan have offered incentives (such as tax rebates and market exclusivity) to companies willing to invest in clinical research into treatments for rare diseases. However, these incentives are meaningless if the drugs, once developed, are not reimbursed. Therefore, there is an urgent need to harmonise incentives for research with the potential for market access. In many ways, offering incentives for R&D is like putting the cart before the horse. The appropriate way to tackle the problem is to be clearer on what, if anything, society is willing to pay for these treatments. Then manufacturers would then be able to assess whether levels of reimbursement offered provide adequate incentives for investment in the research required.

*How can we ensure that funds devoted to the reimbursement of orphan drugs are used appropriately?*

It was pointed out that, because of the small number of people with rare diseases, there is often more uncertainty about the clinical benefits from treatment. The best way to deal with this uncertainty is to collect more long-term data on the clinical outcomes for patients receiving treatment, through the establishment of registries. Given the small number of patients in individual countries, there would be a role for international collaboration, through organisations like the EU.

Another step towards securing value for money would be to target therapy to patients achieving substantial clinical benefit. Therefore, it may be necessary to establish stopping rules for patients failing to respond to therapy. In some cases, such

stopping rules have been combined with risk-sharing schemes, whereby the manufacturer gives the payer a rebate in cases where the patient's therapeutic response does not reach a pre-defined level. However, such schemes are not simple to devise or monitor. They do not represent a 'magic bullet' for payers concerned about the high cost of orphan drugs.

**Conclusions**

Orphan drugs present several challenges, both in the assessment of cost-effectiveness and in the development of appropriate funding mechanisms. As illustrated in this article, manufacturers and policy makers might adopt new ways of working together in order to tackle these challenges.

**REFERENCES**

1. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgements. *British Medical Journal* 2004;329:244-27.
2. Drummond MF, Grubert N. *International Trends in the Use of Health Economic Data*. Waltham MA: Spectrum Report, Decision Resources, 2007.
3. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS. *British Medical Journal* 2005;331:1016-19.
4. McCabe C, Tsuchiya A, Claxton K, Raftery J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: a comment on Drummond et al. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007;23(3):397-404.
5. Drummond MF, Wilson DA, Kanovos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007;23(1):36-42.
6. George B, Harris A, Mitchell A. Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision-making: evidences from pharmaceutical reimbursement in Australia (1991 to 1996). *Pharmacoeconomics* 2001;19:1103-9.
7. Alcimed. *Study on Orphan Drugs*. Paris: Alcimed; 2005.
8. Nord E. The trade-off between severity of illness and treatment effect in cost-value analysis of health care. *Health Policy* 1993;24:227-38.

College voor Zorgverzekeringen  
t.a.v. Mevr mr. M. van der Veen- Helder  
Hoofd Afdeling Zorg Advies  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

Betreft: reactie consultatie concept advies agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase alfa (Myozyme®).

Geachte mevrouw Van der Veen,

Graag wil BioFarmind reageren op de door het CVZ uitgebrachte adviezen met betrekking tot de continuering van de vergoeding via de basisverzekering van agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase alfa (Myozyme®).

In de uitgebrachte adviezen wordt voor twee van de drie middelen een negatief advies gegeven. Deze adviezen van het CVZ zijn niet in lijn met het beleid van de minister om de behandel mogelijkheden voor patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren. Daarnaast zijn de middelen ook niet in overeenstemming met het topsectorenbeleid omdat deze adviezen een negatief effect hebben op de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen: Indien deze middelen niet vergoed worden, kunnen de investeringskosten van de middelen zelf, maar ook de kosten die gemoeid zijn met onderzoek en ontwikkeling van middelen die uiteindelijk de markt niet halen, niet terugverdiend worden. Naar onze mening zal dit een negatief effect hebben op het onderzoek naar weesziekten en de ontwikkeling van middelen hiervoor. Dit leidt uiteindelijk tot verminderde kennis over en behandelingsmogelijkheden voor weesziekten.

Het criterium kosteneffectiviteit is doorslaggevend in het advies van het CVZ. Er zitten echter nogal wat haken en ogen aan het gebruik van dit criterium voor weesgeneesmiddelen. Wellicht is dit ook de reden dat het CVZ tot nu toe geen vaste grens hanteerde voor kosteneffectiviteit. Ook in andere landen (met uitzondering van het Verenigd Koninkrijk en Zweden ) speelt dit criterium een kleinere of geen rol bij de beslissing om een (wees)geneesmiddel te vergoeden. Voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit is het doelmatigheidsonderzoek van belang.



Vereniging Biotechnologische Farmaceutische Industrie

Doelmatigheidsonderzoek voor weesgeneesmiddelen gaat echter onder andere gepaard met kleine aantallen patiënten, een heterogene patiëntengroep en een relatief korte onderzoeksduur. Dit leidt tot een aanzienlijke onzekerheid in de uitkomsten voor de kosteneffectiviteit. Daarnaast is het toepassen van conventionele grenswaarden voor kosteneffectiviteit voor weesgeneesmiddelen lastig te rechtvaardigen en is er meer onderzoek nodig naar alternatieven hiervoor. Bovendien is de maatschappelijk discussie over de uitstroom van noodzakelijke en effectieve zorg op basis van kosteneffectiviteit is nog niet afgerond. Ten slotte ontbreken op dit moment de juridische randvoorwaarden voor wat betreft de operationalisering van de uitstroom op basis van kosteneffectiviteit.

Vanaf begin dit jaar bestaat de mogelijkheid om in het kader van voorwaardelijke financiering nadere afspraken te maken met VWS / CVZ. Het lijkt BioFarmind een goede zaak wanneer de registratiehouders en andere betrokkenen om de tafel gaan. Alleen gezamenlijk kan er gewerkt worden aan een klimaat waarin de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en de beschikbaarheid voor patiënten optimaal is.

Met vriendelijke groet,

Annemiek Verkamman  
Directeur BioFarmind

CC: Dhr. Drs. H.R. Hurts  
Werkgroep Orphan diseases



College voor zorgverzekeringen  
t.a.v. Mw. mr. M. van der Veen-Helder  
Hoofd afdeling Zorg Advies  
Eekholt 4  
1110 XH Diemen

Baarn, 13 juli 2012

Betreft: *'reactie consultatie conceptadvies alglucosidase alfa (Myozyme®)'*

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder,

Toen de experimenten met het nieuwe medicijn voor de ziekte van Pompe eind jaren negentig startten, bleken de effecten opzienbarend: baby's die voorheen gedoemd waren om voor hun eerste verjaardag te overlijden ontwikkelden zich tot peuters en kleuters. Mensen die op weg waren naar volledige arbeidsongeschiktheid, hervonden hun spierkracht en konden hun werk hervatten. Een jongen die nog onlangs rolstoelgebonden was geraakt, stond op en wandelde. Het waren gebeurtenissen van welhaast bijbelse proporties.

De betrokken patiënten met de ziekte van Pompe waren natuurlijk euforisch. Zij kregen weer een toekomstperspectief. Maar niet alleen zij waren opgetogen. Toen Myozyme® in 2006 toegelaten werd, was dat een mijlpaal voor iedereen met een zeldzame aandoening: voor het eerst was het mogelijk om een erfelijke spierziekte effectief te behandelen. Waar voorheen een adequate diagnostiek en gerichte symptoombestrijding het hoogst haalbare waren, bleek het nu mogelijk om progressie tot staan te brengen en zelfs spierkracht terug te winnen. Er was weer hoop voor alle patiënten met een weesziekte. Doorbraken in het onderzoek bleken echt haalbaar.

Deze ontwikkeling was een kroon op het werk van Nederlandse onderzoekers. De ziekte kreeg in de jaren veertig van de vorige eeuw haar naam van de Amsterdamse wetenschapper J.C. Pompe. In Rotterdam werd het onderzoek naar de ziekte met geld van Nederlandse fondsen voortgezet. Met de onderzoeksresultaten kon een

Leids bedrijf een productietechniek ontwikkelen voor het gewenste medicijn. De aanpassing van wet- en regelgeving voor weesgeneesmiddelen enerzijds en de investeringen van de overheid in onderzoek en innovatieve biotechnologische bedrijvigheid leverden uiteindelijk het gewenste effect: een werkend medicijn.

Deze doorbraak betekende ook een grote stimulans voor het onderzoek naar andere weesziekten. In het afgelopen decennium is er een reeks aan wetenschappelijke successen gemeld. De therapie-ontwikkeling heeft een grote vlucht genomen. Het optimisme bij onderzoekers is groter dan ooit. Myozyme® lijkt het eerste spreekwoordelijke schaap te zijn dat de dam is overgestoken.

Ruim honderd patiënten met de ziekte van Pompe in Nederland zijn lid van Spierziekten Nederland. Er bestaat daardoor binnen de vereniging een goed zicht op de aard en het beloop van de ziekte.

De ziekte van Pompe is een zeer grillige aandoening. Ernst en progressie verschillen van persoon tot persoon. Direct na de start van de trials bleek ook dat er een grote variatie was in het effect van het medicijn. Waar de ene patiënt een snel en opzienbarend herstel liet zien, beperkte het effect zich bij een ander tot het feit dat er geen verdere achteruitgang optrad – wat op zich al opzienbarend genoeg is.

Op basis van de gegevens uit de CFH-rapportage komt CVZ tot het advies om Myozyme® voor toepassing bij de klassieke vorm van de ziekte van Pompe te vergoeden, maar om deze niet te vergoeden bij de niet-klassieke vorm. Spierziekten Nederland heeft hier in het licht van het voorgaande grote bezwaren tegen.

De data uit het doelmatigheidsonderzoek spelen in het conceptadvies een belangrijke rol. Het feit dat de resultaten van het onderzoek in strijd lijken met de eigen observaties binnen de vereniging zal hoogst waarschijnlijk samenhangen met het feit dat het hier gaat om een weesziekte die ook nog eens een zeer grillig karakter heeft. Een feit is dat ook bij de niet-klassieke vorm van de ziekte de effecten van het middel in veel gevallen groot zijn en dat niet de effectiviteit ter discussie staat. Wij zijn van mening dat het doelmatigheidsonderzoek zoals dat nu is uitgevoerd onvoldoende betrouwbare informatie geeft over het werkelijke effect van het middel. Ook in het belang van de beoordeling van eventuele nieuwe weesgeneesmiddelen zou het wijs zijn eerst de randvoorwaarden vast te stellen voor een doelmatigheidsonderzoek in het geval van weesziekten, alvorens te komen tot een oordeel.

Zoals gezegd: in het afgelopen decennium heeft het onderzoek naar weesgeneesmiddelen een grote vlucht genomen. Er worden grote investeringen gedaan in research en therapie-ontwikkeling. Zou het besluit vallen om voor de niet klassieke vorm van de ziekte van Pompe de vergoeding te staken, dan zou dat een ernstige weerslag hebben op deze ontwikkelingen. Wanneer niet meer bij voorbaat

de zekerheid bestaat dat een aantoonbaar werkzaam middel waarvoor geen alternatief bestaat, uiteindelijk ook vergoed zal worden voor de patiënten, dan kan men zich terecht afvragen of onderzoekers en bedrijven hier nog wel in willen investeren. Wij zijn ervan overtuigd dat een negatief besluit grote gevolgen zal hebben voor de verdere ontwikkelingen van weesgeneesmiddelen.

Met de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen zijn zeer grote investeringen gemoeid waardoor de kosten per patiënt altijd zeer hoog zullen zijn. Wij vinden het een taak van alle betrokken partijen: overheid, verzekeraars, onderzoekers, industrie en patiëntenorganisaties om serieus werk te maken van kostenreductie, waardoor de marktprijs niet hoger is dan strikt noodzakelijk. Het is belangrijk dat ook hier gezocht wordt naar nieuwe wegen, nieuwe opties, juist met het oog op de ontwikkelingen van nieuwe weesgeneesmiddelen. Wij vinden het echter onaanvaardbaar wanneer de zeldzaamheid van de ziekte vergoeding van een werkzaam medicijn frustreert.

Wij willen tenslotte terugkeren naar een situatie, zoals die zich begin 2000 voordeed in een gezin in Friesland. Twee broers uit dat gezin hadden de ziekte van Pompe, de niet-klassieke vorm. De oudste, die inmiddels in een rolstoel zat, werd geïncludeerd in een trial met alglucosidase alfa, de jongste niet. Gedurende de trial sterkte de oudste zozeer aan, dat hij de rolstoel niet meer nodig had. De jongste, die niet geïncludeerd was, verzwakte en moest gebruik gaan maken van de rolstoel van zijn broer. Voor de ouders was dat een helse situatie.

Vergoeden of niet vergoeden. Wel of geen medicijn. Dit is de werkelijkheid waarover een beslissing wordt genomen. In het belang van de betrokken patiënten, maar ook in het belang van al die andere mensen met een zeldzame aandoening die uitzien naar een therapie voor hun ziekte, vinden wij het van groot belang dat Myozyme® voor de totale populatie vergoed blijft worden.

Met vriendelijke groet,

Marcel Timmen  
directeur







**NVZ** vereniging van ziekenhuizen

Postbus 9696  
3506 GR Utrecht  
Bezoekadres: Oudlaan 4

Telefoon 030 273 98 83  
Telefax 030 273 97 80  
[www.nvz-ziekenhuizen.nl](http://www.nvz-ziekenhuizen.nl)  
[nvz@nvz-ziekenhuizen.nl](mailto:nvz@nvz-ziekenhuizen.nl)

Kvk Utrecht 40482196

Mevrouw mr. M. van der Veen - Helder  
hoofd Zorg Advies  
College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

*datum* 19 juli 2012

*uw referentie* -

*onze referentie* 10005673/hk.hp

*doorkiesnummer* 030 273 96 65

*e-mail* [h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl](mailto:h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl)

*onderwerp* **consultatie weesgeneesmiddelen**

Geachte mevrouw Van der Veen,

U heeft ons recent twee conceptrapporten toegestuurd met de uitnodiging hierop commentaar te geven. Graag maken wij hiervan gebruik.

Het betreft de conceptadviezen over de behandeling met het weesgeneesmiddel alglucosidase alfa (Myozyme) van patiënten met de "ziekte van Pompe" en de behandeling met de weesgeneesmiddelen agalsidase alfa (Replagal) of agalsidase bèta (Fabrazyme) van patiënten met de "ziekte van Fabry". Deze geneesmiddelen zijn voorwaardelijk toegelaten tot het verzekerde pakket en worden momenteel herbeoordeeld, waarbij een toetsing plaatsvindt aan de pakketcriteria van het CVZ.

#### **Uw conceptadviezen**

##### *Agalsidase alfa en beta bij "ziekte van Fabry"*

Deze middelen hebben een **therapeutische meerwaarde**, maar vanwege de extreem ongunstige kosteneffectiviteit (€ 3,3 miljoen per QALY) adviseert u de toepassing uit te sluiten van het verzekerde pakket. De hoge kosten van behandeling (€ 200.000 per patiënt per jaar in principe levenslang) maken het noodzakelijk te verzekeren zorg. Er zijn in Nederland 400 patiënten met de ziekte van Fabry, van wie 50-70 enzymtherapie krijgen. Budgetimpact is ca. € 11 mln. per jaar.

##### *Alglucosidase alfa bij "ziekte van Pompe"*

U acht het handhaven van de aanspraak bij alle vormen van de ziekte van Pompe niet haalbaar. U adviseert de aanspraak te beperken tot patiënten met de klassieke vorm. De kosten van behandeling variëren tussen € 4 en 7 ton per patiënt per jaar. De behandeling is bewezen effectief, maar het effect is beperkt bij de niet-klassieke vorm van de ziekte.



Bij patiënten met de niet-klassieke vorm (aandeel 85%) ligt de kosteneffectiviteitsratio rond € 15 mln. per QALY, bij patiënten met de klassieke vorm ligt dat tussen € 0,3 en 0,9 mln. per QALY. De budgetimpact is € 44 miljoen in 2010.

### **Commentaar NVZ**


De NVZ is van mening dat uw conceptadviezen met name bruikbaar zijn om de discussie over de grenzen aan de zorg te voeren. De NVZ heeft op dit punt niet zozeer een standpunt maar wel enkele observaties.

Een ander belangrijk discussiepunt is wat ons betreft de prijsstelling van deze geneesmiddelen.

Onze voornaamste opmerkingen en aandachtspunten bij de rapporten zijn als volgt:

1. Uw conceptadviezen hebben verstrekkende gevolgen voor specifieke (kwetsbare) patiëntengroepen. Daarom is van groot belang dat de conclusies, de methodologie van onderzoek en de gebruikte data waarop het advies is gebaseerd, adequaat zijn en kloppen. De NVZ heeft niet de expertise om dit te kunnen beoordelen. De beroepsgroepen en onafhankelijke wetenschappers kunnen mogelijk mede een oordeel geven over deze aspecten.  
Het CVZ adviseert om behandelingen die wel effectief zijn (therapeutische meerwaarde hebben) maar niet kosteneffectief (doelmatig), uit het pakket te verwijderen. Er is echter geen normering van het criterium kosteneffectiviteit. Wat wij in onze samenleving nog collectief financieerbaar achten, is uiteindelijk niet een absoluut economisch gegeven, maar een politieke keuze. Ook is een bovengrens ten aanzien van kosten per QALY niet als criterium verankerd in de Zorgverzekeringswet.
3. Ons is niet duidelijk hoe het aspect van solidariteit en rechtvaardigheid is meegewogen; dat laatste speelt in het bijzonder bij de behandeling van zeldzame aandoeningen, vanwege kleine patiëntenaantallen en omdat de kosten van behandeling per patiënt al gauw relatief (zeer) hoog zullen zijn.
4. Wij verwijzen naar de reactie van professor Hollak van het AMC die aanbevelingen doet over verbeterde samenwerking op Europees niveau om de (kosten-) effectiviteit van de behandelingen te vergroten. Hier ligt een rol voor de overheid en industrie, maar ook voor de aanbieders. Het is de rol van aanbieders om marginaal effectieve zorg te stoppen, de effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen te meten, bewaken en te verbeteren en hierover verantwoording af te leggen.

Bladzijde 3  
19 juli 2012  
10005673/hk.hp



**NVZ** vereniging van ziekenhuizen

5. De prijs van het geneesmiddel is van grote invloed op de kosteneffectiviteit. Bij het ontbreken van marktwerking zou de prijsstelling beter moeten worden verantwoord door de fabrikant c.q. een betere kosteneffectiviteit te realiseren moeten zijn bij een lagere prijsstelling. Het verdient daarnaast aanbeveling te onderzoeken wat we kunnen leren van instrumenten zoals "incentive contracting" en het maken van afspraken over prijs-performance, met als doel een betere verdeling van risico, kosten en opbrengsten tussen overheid (samenleving) en industrie.

Wij hopen dat u een goede discussie zult hebben in de komende vergadering van de adviescommissie pakket (ACP) en dat onze commentaarpunten hieraan zullen bijdragen.

Met vriendelijke groet,

Margot van der Starre,  
directeur





College voor Zorgverzekeringen  
Mw. mr. M. v.d. Veen-Helder  
Hoofd afdeling Zorgadvies  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

Sparrenheuvel 16  
Postbus 520  
3700 AM ZEIST  
Telefoon (030) 698 89 11  
Telefax (030) 698 83 33  
E-mail info@zn.nl

Contactpersoon G.W. Salemink  
Doorkiesnummer  
Ons kenmerk B-12-1732-gsal1  
Uw kenmerk 201235967  
Datum 1 augustus 2012  
Onderwerp Consultatie advies alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe

Geachte mevrouw Van der Veen,

Graag reageren wij op uw concept advies over alglucosidase bij de ziekte van Pompe. Door een interne communicatiestoornis hebben wij de gevraagde reactietermijn overschreden, maar wij gaan er van uit dat u onze reactie nog steeds op prijs stelt.

Wij hadden wel al gereageerd op uw concept-advies over agalsidase bij de ziekte van Fabry en daarbij met name bezwaar gemaakt tegen de onjuiste constatering dat er bij zorgverzekeraars als enige veldpartij draagvlak bestond voor het verwijderen van de middelen uit het verzekerde pakket. U had dit geconcludeerd uit een advies van de FIEG over de beleidsregel dure- en weesgeneesmiddelen.

Ook in het geval van alglucosidase bij de Ziekte van Pompe is de evaluatie bij u begonnen als "herbeoordeling na vier jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel weesgeneesmiddelen", zo blijkt uit de bijlagen bij het advies, maar dat door de per 2012 gewijzigde regelgeving is uitgemond in een advies over het beperken van de aanspraak. Bij de beleidsregel ging het slechts om de vraag of ziekenhuizen in hun budget gecompenseerd moesten worden voor de kosten van de betreffende middelen. Een pakketbeperking is een beslissing met verder strekkende consequenties, die volgens ons een daarop toegesneden beoordelingsprocedure vereist.

Voor het overige kunnen wij slechts herhalen wat wij al in onze reactie op het advies over agalsidase schreven. Het moge wenselijk zijn dat er een grens gesteld wordt aan de kosten per QALY van behandelingen, maar het verbaast ons dat u weesgeneesmiddelen kiest om de discussie daarover te openen. Weesgeneesmiddelen nemen een bijzondere positie in, waarbij naar onze mening de "normale" criteria van kosteneffectiviteit niet opgaan. Vanwege de geringe patiënten-aantallen is onderzoek naar de (kosten)effectiviteit heel lastig. Zeker bij deze geneesmiddelen zou het onderzoek veel langer moeten lopen om tot enige steekhoudende conclusies te komen over de (kosten)effectiviteit. Daarnaast participeert Nederland ook nog eens in een Europees programma om meer weesgeneesmiddelen naar de markt te brengen, onder meer door gunstige vergoedingsvoorwaarden te creëren. Dit alles neemt niet weg dat wij het van harte ondersteunen dat er gezocht wordt naar mogelijkheden om de kosten van deze behandelingen goedkoper te maken.

Tot slot willen wij u er op wijzen dat de bestuurlijke consultatie van de zorgverzekeraars dient te verlopen via ZN. Wij lezen dat u het concept advies ook in het kader van de bestuurlijke consultatie heeft voorgelegd aan de FIEG. De FIEG is een gremium van medisch adviseurs van zorgverzekeraars, dat los staat van ZN. Wij begrijpen dat u de FIEG geregeld consulteert voor inhoudelijk commentaar op CVZ adviezen vanwege hun expertise en ervaring met de uitvoeringspraktijk, maar dat is van een andere orde dan een bestuurlijke consultatie waarbij ook andere aspecten dienen te worden meegewogen.

Met vriendelijke groet,  
Zorgverzekeraars Nederland

G.W. Salemink  
Medisch adviseur

Bijlage: brief B-12-1660-apre1 d.d. 10 juli 2012

College voor zorgverzekeringen  
Hoofd afdeling Zorg Advies  
Mevrouw mr. M. van der Veen-Helder  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

Betreft reactie consultatie advies alglucosidase alfa  
Datum 5 september 2012

Ons kenmerk 12.6816/RP/OdT

Geachte mevrouw Van der Veen,

Hierbij ontvangt u onze reactie op het concept pakketadvies van CVZ ten aanzien van de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe met alglucosidase alfa (Myozyme®). De ziekte van Pompe is een niet veel voorkomende, progressieve spierziekte en wordt veroorzaakt door een tekort aan  $\alpha$ -glucosidase. Over het algemeen is er een omgekeerde correlatie tussen de ernst van de ziekte en de mate van  $\alpha$ -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  $\alpha$ -glucosidase-activiteit.

Uw beoordeling bestaat uit een wetenschappelijke en maatschappelijk toetsing aan de volgende vier pakketcriteria: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit, uitvoerbaarheid. U geeft aan dat uw advies is gebaseerd op een weging van deze vier pakketcriteria.

In uw concept advies geeft u aan dat de grote ernst van de ziekte van Pompe behandeling noodzakelijk maakt. Enzymtherapie met alglucosidase alfa heeft een therapeutische meerwaarde boven geen enzymtherapie. U merkt op dat het behandelingseffect over het algemeen wel beperkt is bij patiënten met de niet-klassieke vorm. Bij patiënten met de klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio van alglucosidase alfa (Myozyme®) tussen 0,3 miljoen euro en 0,9 miljoen euro per QALY (afhankelijk van de dosering). Bij patiënten met de niet-klassieke vorm ligt de kosteneffectiviteitsratio rond 15 miljoen euro per QALY. U bent van oordeel dat de aanspraak op alglucosidase alfa 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.

Wij willen u de volgende zaken meegeven ten behoeve van de bespreking in de Advies Commissie Pakket (ACP):

*Beslissing tot opname in het pakket op basis van QALY*

Weesgeneesmiddelen zijn doorgaans zeer kostbare geneesmiddelen en de kosteneffectiviteitsratio zal zelfs bij een groot effect van de behandeling veelal uitkomen boven de bandbreedte die de Raad voor Volksgezondheid heeft genoemd. Het gebruik van QALY's om de kosteneffectiviteit te onderzoeken bij zeldzame aandoeningen met een langzaam progressief karakter kent zijn beperkingen.

Het CVZ geeft in haar voorlopige advies wél aan dat er een therapeutische meerwaarde is van behandeling met enzymtherapie bij de ziekte van Pompe ten opzichte van geen enzymtherapie. Ook bij patiënten met de niet-klassieke vorm is er sprake van gezondheidswinst door verbetering



van diverse lichaamsfuncties. Met die constatering als uitgangspunt zou de discussie geopend moeten worden over de vraag wanneer een behandeling past in het verzekerde pakket.

#### *Prijs van weesgeneesmiddelen*

Alglucosidase alfa is door de EMEA in 2006 toegelaten voor de behandeling van de ziekte van Pompe. Het is niet bekend hoe de verkoopprijs tot stand komt en wat een reële prijs is. Wij vinden het van groot belang dat er zal worden gekeken naar mogelijkheden om betere prijsafspraken te maken ten aanzien van dergelijke dure geneesmiddelen en we willen graag samen met het ministerie van VWS en andere betrokken partijen dit onderwerp verder verkennen.

#### *Nader onderzoek verrichten om de groepen Pompe patiënten die het meeste baat hebben bij behandeling beter te identificeren*

Wij onderschrijven dat nader onderzoek is geïndiceerd om groepen patiënten te identificeren die het meest baat hebben bij de behandeling. Nader onderzoek is ook nodig om de langetermijnprognose definitief te bepalen en om definitieve richtlijnen op te stellen, zoals verwoord in de reactie d.d. 12 juli 2012 van het Erasmus MC op het concept rapport.

Daarnaast benadrukken wij dat onafhankelijke samenwerking binnen de Europese Unie zeer belangrijk is bij het doen van onderzoek naar de effectiviteit van weesgeneesmiddelen in de praktijk wanneer deze zijn toegelaten tot de markt. Momenteel loopt er een discussie op EU-niveau over hoe de samenwerking tussen betrokken partijen (overheden, artsen, industrie) te verbeteren is.

#### *Bredere maatschappelijke implicaties van pakketadviezen*

Ook willen we CVZ wijzen op de bredere maatschappelijke implicaties van pakketadviezen. Het is van belang dat bij keuzes die nu worden gemaakt, rekening wordt gehouden met mogelijke consequenties voor de ontwikkeling van innovatieve behandelingen in de toekomst. Het is van groot belang dat ook in de toekomst nieuwe geneesmiddelen beschikbaar komen voor zeldzame erfelijke ziekten in het algemeen.

#### *Tot slot*

Wij zijn ons bewust van de stijgende kosten binnen de gezondheidszorg en de keuzes die het CVZ gedwongen wordt om te maken. Discussies over kosten en baten van behandelingen zullen in de toekomst ook steeds vaker gevoerd worden. De keuzes hierin hebben een grote emotionele en maatschappelijke impact. De keuzes worden gemaakt op basis van inhoudelijke geneeskundige afwegingen, maar ook op basis van overwegingen met betrekking tot solidariteit en de gewenste omvang van de uitgaven in de zorg. Wij zijn van mening dat enerzijds het debat over deze extreem dure vormen van zorg in de nabije toekomst moet worden gevoerd. Anderzijds mogen nu niet overhaast een paar patiëntengroepen de dupe worden, omdat hun behandeling in deze nog te voeren discussie toevallig als eerste aan de orde komt.

Wij hopen dat onze punten zullen bijdragen aan een goede discussie in de komende vergadering van de ACP.

Met vriendelijke groet,

Mr. Jacques Landman  
directeur



CVZ  
Attn. The Executive Board  
PO Box 320  
1110 AH Diemen  
The Netherland

Paris/Brussels, 27 August 2012

Reference: TVV/12-123

Subject: Orphan Medicines

Dear Members of the Executive Board,

The undersigned European patient organisations want to express their deep concern in relation to what we understand will be the advice of the Dutch Health Care Insurance Board CVZ to no longer reimburse the orphan medication that is currently given to patients with Pompe and Fabry diseases, contributing both to their quality of life as well to life expectancy.

For both these orphan diseases, Dutch academic and clinical expertise is of major importance for Pompe and Fabry patients elsewhere in Europe and globally. Therefore, your final decisions and advice may also have an impact beyond the Dutch borders, making it also our concern as European patient organisations.

In addition, your decisions may have a significant adverse impact on the estimated 30 million adults and children living with rare diseases in the European Union. For most of these diseases no effective therapies have been developed yet. Any uncertainty concerning the perspective on reimbursement of future orphan therapies will certainly influence the willingness of the international scientific and pharmaceutical field to invest in this area. Rather than discouraging research and development, more research and innovation is needed in this field because of the life-threatening and disabling character of most orphan diseases.

Furthermore, we would like to stress that also The Netherland are committed to the strategy of the European Commission to improve the situation for adults and children with a rare disease in all member states of the EU by developing national plans. The European recommendation (COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02) was signed by The Netherlands and again confirmed by recent letters from the minister of health to the parliament (GMT/IB/3096637) and the Dutch patient alliance VSOP (GMT/3115567, 8 June 2012).

A definite advice to no longer reimburse these medicines would indicate a withdrawal from the European and international efforts to stimulate prevention, diagnostics, treatment and care of rare disorders.

In the frame of the new pharmacovigilance legislation, regulators now have the legal tools to request post-authorisation safety (PASS) and efficacy (PAES) studies from marketing authorisation holders. Typically, long term safety and efficacy of both Fabry and Pompe treatments could be further studied in a European effort to document more on these data. Rather than deciding to no longer reimburse these products, due to the absence of long-term efficacy demonstration, we would prefer to call for a truly collaborative study to be launched at the European level and to sit together both with agencies like yours' and the European Medicines agency to envisage which initiatives are needed so that all questions CVZ may have regarding the cost-effectiveness of these medicines, can be responded to in the near future.

We recognize that the high costs of certain (orphan) medicines creates a dilemma that needs resolution. However, in reaching a decision, we hope you will take into account the broader societal, scientific and health-care context, leading to innovative solutions that stimulate instead of hamper orphan drug development and access of patient to these medicines.

Yours sincerely,



Yann Le Cam, CEO, EURORDIS



Alastair Kent, President EGAN



Anders Olauson, President EPF

*in copy to:*

Ms. E. Schippers, Minister of Health, Welfare and Sport  
The House of Representatives  
ACP Committee CVZ  
Dutch Forum for Biotechnology and Genetics (DFBG)  
VSOP

College van Zorgverzekeringen (CVZ)

T.a.v. Mw. mr. M. van der Veen-Helder Hoofd Zorgadvies en  
Dr. M. van der Graaf – Secretaris CFH  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

Betreft: Reactie consultatie advies Myozyme® alglucosidase alfa

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder en dr. Van der Graaff,

Hierbij willen wij als Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) reageren op het concept Advies alglucosidase alfa Myozyme® bij de indicatie 'ziekte van Pompe'.

Het ISNO is een netwerk van ruim 200 neuromusculaire artsen en onderzoekers in alle academische centra in Nederland. Het doel is de bevordering en verbreiding van kennis en het stimuleren en faciliteren van wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, preventie, behandeling en genezing van neuromusculaire aandoeningen. Het ISNO is als medische netwerkorganisatie in Nederland uniek doordat hierin artsen en onderzoekers uit verschillende disciplines nauw samenwerken.

Eén van de ziekenhuizen verbonden aan het ISNO is het ErasmusMC Rotterdam. Professor van der Ploeg is werkzaam in het ErasmusMC Pompe Centrum/Centrum voor lysosomale en metabole ziekten. In dit centrum vindt al decennia lang hoogwaardig onderzoek plaats naar de ziekte van Pompe. Vooral dankzij de onderzoekers in dit centrum is enige jaren geleden een therapie voor de meestal dodelijke ziekte van Pompe een realiteit geworden.

Wij hebben als artsen en onderzoekers met grote verontrusting kennis genomen van de discussie die zich in de media ontsponnen heeft rond het medicijn voor de ziekte van Pompe. Het is moeilijk te begrijpen waarom nu juist een zeldzame weesziekte als voorbeeld wordt genomen om de discussie over kosteneffectiviteit te openen. De behandeling van weesziekten zal niet snel kosteneffectief kunnen zijn. Dit is al bekend sinds het rapport van de Raad voor de Volksgezondheid in 2006, dat terecht een uitzondering maakte voor de behandeling van weesgeneesmiddelen.

Het CVZ ontkent niet de werkzaamheid van deze therapie. Dat deze therapie werkzaam is leidt inderdaad geen enkele twijfel. De effecten van de therapie zijn voor behandelaars soms ronduit verbluffend. Eveneens is duidelijk dat het effect van de therapie sterk verschilt van patiënt tot patiënt. Over de medische achtergronden daarvan is nog veel onduidelijk. Juist daarover zal de komende jaren meer helderheid gaan ontstaan. Het is keer op keer duidelijk dat het ontwikkelen van goede klinische uitkomstparameters voor zeldzame ziekten een uiterst belangrijke maar ingewikkelde bezigheid is. Het Erasmus MC heeft een unieke kennis opgebouwd ten aanzien van het volgen van deze patiënten en het zorgvuldig vaststellen van de effecten van de therapie.



Dit is een tijdrovende bezigheid, maar zal op termijn zeker leiden tot betere start- en stopcriteria voor de therapie.

Wij maken ernstig bezwaar tegen de wijze waarop tot nu toe in de media, maar ook in officiële stukken, is omgesprongen met data en cijfers. Het gaat bij de ziekte van Pompe om zeer kleine aantallen patiënten met grote onderlinge verschillen in ernst en progressie. In de stukken wordt het onderscheid gehanteerd tussen de klassieke- en niet klassieke vorm van Pompe. Hierdoor zou het misverstand kunnen ontstaan dat de ziekte van Pompe slechts twee varianten kent. Dit is onjuist. De klinische presentatie laat een veel breder spectrum aan verschillen in ernst zien.

Als artsen dreigt ons het enige middel te worden ontnomen dat wij mensen met de ziekte van Pompe kunnen bieden. Het verplicht stoppen van een medicijn met aangetoonde werkzaamheid, zonder dat een alternatief voor handen is, is een onmogelijke opdracht. Het wel mogen behandelen van kleine kinderen, maar niet van jong-volwassenen creëert een onacceptabele tweedeling, die moeilijk vol te houden zal zijn.

Tenslotte moet bij de interpretatie van de data bij volwassenen en jong-volwassenen met de ziekte van Pompe verdisconteerd worden dat veel patiënten al in meer of minder ernstige mate waren aangedaan bij aanvang van de medicatie.

Een en ander betekent dat de beschikbare gegevens over de effectiviteit van het middel met grote zorg gewogen en beoordeeld moeten worden. Alleen kijken naar een gemiddelde uitkomst, ontnemt geheel het zicht op de grote therapeutische potentie van deze nieuwe therapie.

Wij ondersteunen van harte de standpunten en argumenten die door het Erasmus MC en collega Professor van der Ploeg in haar brief aan u d.d. 12 juli 2012 RvB333807/EC/ds worden genoemd.

Wij zetten ons als artsen en onderzoekers in voor mensen met een neuromusculaire aandoening. Voor ieder van ons is het ultieme doel een effectieve behandeling voor één van die zeldzame spierziekten. Maar als een middel met een dermate grote werkzaamheid als alglucosidase alfa al een dergelijke, in onze ogen onterecht negatieve beoordeling ten deel valt, dan stemt dat ons uitermate zorgelijk. Wij vrezen voor negatieve consequenties voor de ontwikkeling van innovatieve behandelingen voor meerdere zeldzame spierziekten.

Als onderzoekers lijken wij de boodschap te krijgen dat onbetwistbare werkzaamheid van een nieuwe en unieke therapie voor een weesziekte in de ogen van beleidsmakers een onvoldoende criterium is geworden om vergoeding van dit middel te garanderen. De lat wordt hoger gelegd, maar hoe hoog en waarom hij zo hoog ligt, daarover bestaat geen enkele duidelijkheid. Het is een paradoxaal gegeven dat Nederland aan de andere kant ook enthousiast meewerkt aan een Europees gedragen stimuleringsprogramma voor weesgeneesmiddelen. Het neuromusculaire onderzoek in Nederland staat internationaal in hoog aanzien. Het kan toch niet zo zijn dat innoverende geneesmiddelen die in Nederlandse universiteiten ontwikkeld worden, alleen in het buitenland ingezet kunnen worden voor de behandeling van patiënten met een spierziekte.



Zoals gezegd, wij maken ons grote zorgen over zowel de vorm als de inhoud van de discussie over de vergoeding van het middel voor de ziekte van Pompe. Wij zijn desondanks overtuigd van de zorgvuldigheid waarmee het College voor Zorgverzekeringen ook in dit geval tot een afgewogen besluitvorming wenst te komen. Wij zijn graag bereid bij te dragen aan een constructieve discussie en advies, maar hopen allereerst dat u zult adviseren de vergoeding van alglucosidase alfa te continueren.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.J.G.M. Verschuuren  
Neuroloog

Prof. dr. P.A. van Doorn  
Neuroloog

Prof. dr. L.H. van den Berg  
Neuroloog

ISNO

Interuniversitair Steunpunt  
Neuromusculair Onderzoek



Dutch  
Neuromuscular  
Research Centre

Prof. dr. M. de Baets  
Immunoloog

Prof. dr. B. Wieringa  
Neurowetenschapper

Cc. Drs. H. Hurts, directeur geneesmiddelen en medische technologie  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag

Drs. M. Timmen, Spierziekten Nederland, Baarn

Prof. dr. A.T. van der Ploeg, Pompe expertise centrum, Rotterdam