

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

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

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

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

50 mg Alglucosidase alfa [intraveneus]

Geregistreerde indicatie. "Langdurige enzymvervangingstherapie (ERT = Enzyme Replacement Therapy) bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe (zure α -glucosidase-deficiëntie). Voor de werkzaamheid van Myozyme bij patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe is het bewijs beperkt."

Dosering. 20 mg/kg lichaamsgewicht, eens in de 2 weken toegediend.¹

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

Samenvatting therapeutische waarde

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

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

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

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

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

Vergelijking tussen t = 0 en t = 4

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

1. Aandoening

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

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

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

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

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

† De mutaties en bijhorende effecten zijn gedocumenteerd en beschikbaar op de Pompe Center website: http://www.pompecenter.nl/en/?Molecular_aspects:Mutations

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

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

De meest voorkomende doodsoorzaak is ademhalingsinsufficiëntie door zwakte van de ademhalingspijpen.²

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

- klassieke vorm. Er zijn geen gegevens beschikbaar over *disability weights* voor de ziekte van Pompe uit de GBD-studie (2004) van de WHO.²⁵ Dat betekent dat er moet worden bekeken in hoeverre er vergelijkbare aandoeningen voor deze *disability weights* beschikbaar zijn. De klassieke vorm is over het algemeen ernstig en gaat gepaard met hypertrofische cardiomyopathie, een hoge mate van invaliditeit, verminderde ademhalingsfunctie en spoedig overlijden. Bij het vaststellen van de ziektelast voor deze patiënten kan worden gekeken naar aandoeningen zoals complexe, niet-curatief opereerbare congenitale hartziekten (ziektelast= 0,72), matige tot ernstige invaliditeit (ziektelast tussen de 0,29 tot 0,52) en milde tot ernstige COPD (ziektelast tussen 0,17 de 0,53). Aangezien de klassieke patiënten vaak een combinatie hebben van hart- en ademhalingsproblemen en invaliditeit én bovendien spoedig na geboorte overlijden is aannemelijk dat de ziektelast zeer hoog is en waarschijnlijk hoger dan 0,9 is.
- Niet-klassieke vorm. Deze vorm is minder ernstig dan de klassieke vorm. Er zijn voor deze patiënten wel gegevens over de kwaliteit van leven beschikbaar, de utiliteit voor patiënten met de niet-klassieke vorm is via de EQ-5D vragenlijst vastgesteld op 0,72.²⁴ Indien deze patiënten even lang zouden blijven leven als de normale populatie zou de ziektelast (1-utiliteit) kunnen worden geschat op 0,28. Recente overlevingsgegevens laten ook zien dat niet-klassieke patiënten over het algemeen korter leven dan de algemene populatie dus de verloren levensjaren dienen ook bij de bepaling van de ziektelast te worden meegenomen.²¹ Het is echter nog niet geheel duidelijk hoeveel jaren gemiddeld verloren gaan per niet-klassieke patiënt; in het uitkomstenonderzoek wordt een gemiddelde overlevingswinst van 1,6 jaar geschat bij een tijdshorizon van 40 jaar. Daarnaast hangt de ziektelast ook af van andere factoren zoals de mate van invaliditeit. Het is daarom aannemelijk dat de ziektelast tussen 0,28 en 0,52 (ernstige invaliditeit) zal zijn.

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

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

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

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

2b Verantwoording literatuuronderzoek

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

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

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

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

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

*voor afkortingen zie tabel 1b

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

klassieke vorm

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

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

niet-klassieke vorm

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

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

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

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

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

QMT

PP = per protocol, ITT = intention to treat

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

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

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

C = Niet-vergelijkend onderzoek

D = Mening van deskundigen

Tabel 1.c Uitkomstenonderzoek en Pompe Survey IPA/Erasmus

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

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

Voor afkortingen zie tabel 1b.

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

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

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

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

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

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

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

De EPAR (pag. 16/30 28 October 2009) geeft de volgende grenswaarden aan om de klinische relevantie in te schatten⁸:

- Voor **6MWT**

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

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

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

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

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

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

3. Therapeutische waarde

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3a Gunstige effecten Evidentie.

klassieke vorm

Tabel 4.a. Gunstige effecten van alglucosidase alfa bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe t.o.v. een historische controlegroep, na 36 maanden behandeling¹¹

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

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

Tabel 4.b. Gunstige effecten van alglucosidase alfa bij patiënten met de klassieke vorm van de ziekte van Pompe t.o.v. een historische controlegroep, na 52 - 104 weken behandeling¹²

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

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

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

Uitkomstenonderzoek bij klassieke vorm

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

Niet-klassieke vorm**Tabel 5.a. Gunstige effecten van alglucosidase alfa t.o.v. placebo, bij patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe, na 78 weken behandeling⁹**

	<i>alglucosidase alfa</i> (n = 60)	<i>placebo</i> (n = 30)	<i>p*</i>
<i>primaire uitkomstmaten</i>			
Δ"6-minute walk test" (6MWT) in meters			
[95% betrouwbaarheidsinterval]	+25,13 [10,07 tot 40,19]	-2,99 [-24,16 tot 18,18]	0,03
uitgangswaarde	332,2 ± 126,7	317,9 ± 132,3	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+7,6%)	(-0,9%)	
Δ% van de voorspelde FVC in "upright position"			
[95% betrouwbaarheidsinterval]	+1,20 [-0,16 tot 2,57]	-2,20 [-4,12 tot -0,28]	0,006
uitgangswaarde	55,4 ± 14,4	53,0 ± 15,7	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+2,2%)	(-4,2%)	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
Spijkracht			
hoeveelheid been spijkracht, Δ% van de voorspelde QMT [95% betrouwbaarheidsinterval]			0,11
uitgangswaarde	+1,18 [-1,07 tot 3,42]	-2,00 [-5,16 tot 1,17]	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+3,1%)	(-6,2%)	
hoeveelheid arm spijkracht, Δ% van de voorspelde QMT [95% betrouwbaarheidsinterval]			0,19
uitgangswaarde	+5,05 [1,91 tot 8,18]	+1,47 [-2,92 tot 5,87]	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+9,0%)	(+2,6%)	
Overige pulmonale testen			
Δ% van de voorspelde MIP [95% betrouwbaarheidsinterval]			0,09
uitgangswaarde	+3,48 [0,91 tot 6,04]	-0,35 [-3,95 tot 3,25]	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+8,7%)	(-0,8%)	
Δ% van de voorspelde MEP [95% betrouwbaarheidsinterval]			0,04
uitgangswaarde	+3,24 [1,91 tot 5,29]	-0,56 [-3,43 tot 2,31]	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+10,1%)	(-0,18%)	
Kwaliteit van leven			
SF-36 (fysieke component) [95% betrouwbaarheidsinterval]			0,83
uitgangswaarde	+0,80 [-1,22 tot 2,82]	+1,16 [-1,64 tot 3,97]	
(% verbetering t.o.v. uitgangswaarden)	(+2,3%)	(+3,2%)	

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

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

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

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

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

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

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

Overleving

In de gepubliceerde studie van Güngör²¹ wordt de overleving voor patiënten met de niet-klassieke vorm van de ziekte van Pompe bepaald met behulp van een Kaplan-Meier curve. Van de 303 patiënten die zijn opgenomen in de survey, zijn 268 geïnccludeerd in de analyse. In de studie van Güngör werden patiënten meegenomen òf tot studiestop, òf tot overlijden, òf tot de eerste enzymbehandeling. Dus indien patiënten enzymbehandeling kregen, werden zij als onbehandeld gezien tot de eerste injectie en werd de tijdsperiode tot dat moment in de analyse meegenomen. Vanaf het moment van de eerste injectie werden patiënten gecensureerd. De Kaplan-Meier analyse in de Güngör studie toont dat 5 jaar na inclusie 88% van de onbehandelde patiënten nog in leven is. Verder toonde de studie een sterke relatie tussen mate van handicap en overleving. Na 5 jaar was de overleving 95% voor valide patiënten t.o.v. 74% voor patiënten die zowel rolstoel als beademing ter ondersteuning hadden. Tenslotte bevatte deze studie aanwijzingen dat de mortaliteit in patiënten met de ziekte van Pompe hoger is dan de mortaliteit in de algemene populatie.

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

Uitkomstenonderzoek bij de niet-klassieke vorm

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

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

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

Discussie. klassieke vorm

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

Dosisverhoging

Op dit moment worden 7 van de 8^{††} klassiek-infantiele Nederlandse patiënten behandeld met 40 mg/kg/week. Het is mogelijk dat neutraliserende antilichamen de werking van alglucosidase alfa tegengaan. Het is niet duidelijk of dit bij deze patiënten met dosisverhoging het geval is. De indicatiestelling bericht dat door behandelaren voor deze dosering is gekozen op basis van de klinische conditie van de patiënten, met name de respiratoire conditie. Daarnaast kijkt het team naar de plasma concentratie van alglucosidase alfa, naar de intracellulaire enzymconcentratie en naar de halfwaardetijd van dit enzym. Deze gegevens zijn niet beschikbaar gesteld.

Na dosisverhoging is volgens de behandelend artsen de respiratoire conditie verbeterd. Er zijn voor dit dosiseffect echter geen gepubliceerde gegevens. Ook zijn er patiënten die deze dosering al kregen door deelname aan een pilot trial. Op basis van de studie AGLU01602^{11,15} benadrukken de SmPC en EPAR dat analyse van de werkzaamheid geen verschil vertoont tussen 20 mg/kg of 40 mg/kg per 2 weken op de uitkomstmaten overleving, overleving zonder invasieve beademing, overleving zonder enige vorm van beademing, afname in LVM, winst in groeiparameters en het bereiken van motorische mijlpalen.^{1,16}

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

^{††} De indicatiestelling bericht dat patiënten met zeer ernstige spierzwakte en bedreigde respiratoire conditie geen alglucosidase alfa krijgen.¹⁶

^{†††} Het is niet duidelijk waarom hier van 8 patiënten wordt gesproken i.p.v. 12. Mogelijk omdat 3 patiënten zijn overleden en 1 uit België komt?

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

niet-klassieke vorm

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

subgroepen

'responder' analyse

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

ernstig zieke patiënten

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

juvenile patiënten

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

Uitkomstenonderzoek

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

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

overleving

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

Conclusie.

klassieke vorm

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

niet-klassieke vorm

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

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe¹

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

Voor de volledige lijst zie SmPC tekst.

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

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

Immunogeniteit

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

Dosisverhoging

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

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

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met alglucosidase alfa*

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

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

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

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

3c2 Toepasbaarheid

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

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

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

Interacties: Er zijn geen interactieonderzoeken uitgevoerd.

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

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van alglucosidase alfa¹

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

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

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

3.d Eindconclusie therapeutische waarde

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

Vergelijking tussen t = 0 en t = 4

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

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

	2007*	<i>huidige beoordeling</i>
ten opzichte van	historische controle groep	historische controle
effectiviteit:		
klassieke vorm		
- overleving	++	++
- overleving zonder beademing	++	+
- vermindering hartvergroting	++	++
- motorische ontwikkeling	++	+
ten opzichte van	historische controle groep	historische controle en placebo
effectiviteit:		
Niet klassieke vorm		
- overleving	n.a.	0/+
- overleving zonder beademing	n.a.	0
- verbetering longfunctie	n.a.	0
- verbetering spierkracht	n.a.	+
- verbetering spierfunctie	n.a.	0
- kwaliteit van leven (SF-36)	n.a.	
bijwerkingen	0	0
ervaring	-	-
toepasbaarheid	0	-
gebruiksgemak	-	-
therapeutische waarde		
klassieke vorm	++	++
niet klassieke vorm	+	+

therapeutische waarde t.o.v. de ++: veel gunstiger; +: gunstiger; 0: gelijk; -: ongunstiger; --: veel ongunstiger; n.a.: not assessed.

*De power van de studies is te klein om hier harde conclusies aan te verbinden.

4. Claim van de aanvrager en oordeel van de CFH

4a Claim van de aanvrager

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

4b Oordeel CFH over de claim van de aanvrager

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

5. Literatuur

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

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

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

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

huidig

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

voorstel nieuw CFH-advies:

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

