

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
12 maart 2009

Uw kenmerk
Farmactec/FZ-2919252

Datum
13 juli 2009

Ons kenmerk
PAK/29058516

Behandeld door
dr. M.H.J. Eijgelshoven

Doorkiesnummer
(020) 797 85 54

Onderwerp
CFH-rapport aanpassing nadere voorwaarden
miglustat (Zavesca®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 12 maart 2009 vraagt u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) om advies over uitbreiding van de voorwaarden voor de vergoeding van het geneesmiddel miglustat (Zavesca®) voor patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling over de indicatie-uitbreiding van miglustat inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het betreffende farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over de wijziging van de nadere voorwaarden van miglustat vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de nadere voorwaarden voor miglustat uit te breiden met de indicatie de ziekte van Niemann-Pick type C.

Achtergrond

Miglustat is opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en komt momenteel alleen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Dit betekent dat miglustat tot nu toe uitsluitend vergoed wordt voor verzekerden die lijden aan de ziekte van Gaucher type I en die niet kunnen worden behandeld met imiglucerase.

Recentelijk is de geregistreerde indicatie van miglustat uitgebreid met de ziekte van Niemann-Pick type C. De ziekte Niemann-Pick type C is een zelden voorkomende neurodegeneratieve stofwisselingsziekte, die behoort tot de groep van lysosomale stapelingsziekten. De oorzaak is een defect in het intracellulaire transport van cholesterol, glycolipiden en fosfolipiden. De ziekte wordt gekarakteriseerd door ophoping van cholesterol, glycolipiden en fosfolipiden in lysosomen.

Er is geen specifieke behandeling voor de ziekte van Niemann-Pick type C. De behandeling die wordt toegepast is voornamelijk gericht op verlichting en onderdrukking van symptomen.

Uitkomsten CFH beoordeling.

In de vergadering van 25 mei 2009 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over het toepassen van miglustat bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C. De Commissie heeft onder andere het volgende geconcludeerd:

“De Commissie adviseert miglustat alleen voor te schrijven voor patiënten met de ziekte van Gaucher type 1, die ongeschikt zijn voor de behandeling met imiglucerase. Imiglucerase blijft het middel van de eerste voorkeur in de behandeling van de ziekte van Gaucher.

Tevens kan miglustat worden toegepast bij de ziekte van Niemann-Pick type C. Onderzoeksgegevens over toepassing hierbij zijn beperkt. Alleen op secundaire eindpunten is enige verbetering waargenomen. Behandeling dient te geschieden volgens het protocol dat is opgesteld door de Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten Nederland. Instelling van de patiënt met miglustat kan alleen geschieden door een specialist met kennis van en ervaring met de geregistreerde aandoeningen”.

Het eindoordeel van de CFH over de therapeutische waarde luidt:

Bij de behandeling van Niemann-Pick type C heeft miglustat een therapeutische meerwaarde. Miglustat is het enige middel waarmee enige werkzaamheid is aangetoond bij deze zeer zeldzame stofwisselingsziekte, waarbij een progressieve degeneratie van het zenuwstelsel optreedt. De invloed op het uiteindelijke beloop van de ziekte is onbekend.

Vergoeding van miglustat voor behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 1,6 miljoen per jaar. Indien de huidige diagnostiek verbeterd wordt kunnen de kosten oplopen tot € 2,3 miljoen per jaar.

Reactie belanghebbende partijen

Het concept-advies is toegezonden aan de fabrikant van miglustat (Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.), de patiëntenvereniging (Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten), de beroepsgroep (Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten Nederland) en Zorgverzekeraars Nederland.

Van de beroepsgroep is geen reactie ontvangen. De overige belanghebbende partijen zijn het eens met het concept-advies.

Overwegingen CVZ:

- De CFH heeft voor patiënten met de ziekte Niemann-Pick type C geconcludeerd dat behandeling met miglustat een therapeutische meerwaarde heeft. De kosten van behandeling met miglustat van patiënten met deze aandoening bedragen €1,6 tot €2,3 miljoen per jaar.
- Miglustat is onder voorwaarden opgenomen in het te verzekeren pakket. Het CVZ is van mening dat het hanteren van nadere voorwaarden nog steeds nodig is om de doelmatige inzet van dit zeer kostbare geneesmiddel te borgen. Er zijn namelijk nog een aantal, weliswaar zeldzame, niet geregistreerde aandoeningen waarbij dit middel mogelijk kan worden ingezet. Daarnaast zijn zowel de CFH als de Europese registratieautoriteiten van mening dat behandeling van de betreffende patiëntenpopulatie met miglustat alleen dient te gebeuren door een specialist met specifieke kennis en ervaring met deze aandoeningen. Bovendien is de CFH van mening dat behandeling alleen zou moeten plaatsvinden volgens het protocol dat is opgesteld door de Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten Nederland.

Op basis van het bovenstaande adviseert het CVZ u de aanspraak van miglustat (Zavesca®) uit te breiden met de indicatie Niemann-Pick type C en de nadere voorwaarden voor miglustat op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering als volgt te formuleren:

31. Miglustat

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan:

- a) de ziekte van Gaucher type I en niet kan worden behandeld met imiglucerase, of
- b) de ziekte van Niemann-Pick type C.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/17

miglustat (Zavesca®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 25
mei 2009**

Uitgave

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

Volgnummer

29036801

Afdeling

Pakket

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

1. Inleiding

In de brief van 12 maart 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Zavesca®.

2. Nieuwe indicatie

Samenstelling

2.a. miglustat (Zavesca®)

Miglustat 100 mg capsules.

Geregistreerde indicatie

De indicatie van miglustat is uitgebreid met de behandeling van progressieve neurologische manifestaties bij volwassenen en kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C.

In 2002 is miglustat reeds geregistreerd voor de orale behandeling van volwassenen met een milde tot matige vorm van de ziekte van Gaucher type 1. Miglustat mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van patiënten die ongeschikt zijn voor een enzymvervangende therapie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor bijlage 2 van het GVS voor miglustat uit te breiden met de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Miglustat is reeds opgenomen in het GVS voor de behandeling van de ziekte van Gaucher indien enzymvervangende therapie ongeschikt is. Er zijn nadere voorwaarden verbonden aan de verstrekking van miglustat wat betekent dat het product geplaatst is op bijlage 2.

Om te bepalen of indicatie uitbreiding van miglustat in aanmerking komt voor uitbreiding van bijlage 2 dient een oordeel te worden gegeven over de therapeutische waarde en doelmatigheid van miglustat bij de ziekte van Niemann-Pick type C.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling

De therapeutische waarde van miglustat bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C is beoordeeld op de

criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De belangrijkste bevindingen worden hieronder weergegeven. Voor een uitgebreide beschrijving kan worden verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is bijgevoegd. Voor de ziekte van Niemann-Pick type C bestaat geen farmacotherapeutische behandelmogelijkheid. Tot nu toe werd symptomatisch behandeld en in sommige gevallen beenmergtransplantatie toegepast, echter deze ingreep heeft een hoog risico op complicaties en de gevolgen van de ziekte in de hersenen wordt er niet door beïnvloed. Het effect van de toepassing van miglustat is onderzocht in een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie bij 29 volwassenen en adolescenten en 12 kinderen in een substudie. Behandeling met miglustat resulteerde in verbetering van het primaire klinische eindpunt, de a-horizontale saccadische oogbeweging, wat een betrokkenheid heeft met de hersenstamfuncties. Daarnaast verbeterde of stabiliseerde de slikfunctie, het gehoor, de motoriek, de cognitieve functie en de kwaliteit van leven na behandeling met miglustat ten opzichte van geen behandeling. De invloed op het uiteindelijke beloop van de ziekte is onbekend. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij de toepassing van miglustat zijn: diarree, flatulentie, buikpijn, gewichtsverlies en tremor. Deze bijwerkingen zijn meestal tijdelijk van aard en reageren gunstig op dosisaanpassing.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Voor de indicatie: de ziekte van Niemann-Pick type C is er verbetering van een aantal klinische parameters geconstateerd wanneer wordt behandeld met miglustat. Er is dan ook sprake van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van geen behandeling of het bieden van symptomatische ondersteuning.

2.c.

2.c.1. Beoordeling doelmatigheid

Voor de uitvoering van een farmaco-economische evaluatie over de toepassing van miglustat bij de ziekte van Niemann-Pick type C is vrijstelling verleend door het ministerie van VWS. De indicatie betreft een zeer zeldzame aandoening. Volgens de Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten zijn er op dit moment in Nederland 12 levende patiënten gediagnosticeerd met NPC, waarvan er momenteel 5 patiënten behandeld worden met miglustat. Indien vergoeding mogelijk is zou dit aantal kunnen oplopen tot 8 patiënten.

2.d.

2.d.1. Kostenconsequentieraming

Vergoeding van miglustat voor behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,6 miljoen per jaar. Mits de huidige diagnostiek verbeterd wordt kunnen de kosten oplopen tot € 2,3 miljoen.

3. Conclusie

Miglustat heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C. Uitbreiding van de verstrekking met deze indicatie gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport miglustat (Zavesca®) bij de indicatie Niemann-Pick type C

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel miglustat (Zavesca®) capsule 100 mg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de symptomatische behandeling van complicaties passend bij de ziekte van Niemann-Pick type C. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De ziekte van Niemann-Pick type C is een zeer zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte waarbij progressieve degeneratie van het centraal zenuwstelsel optreedt. Tot nu toe is er geen geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van de ziekte.

Bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C is miglustat werkzaam gebleken volgens stabilisatie en verbetering van een aantal neurologische manifestaties. De invloed op het uiteindelijke beloop van de ziekte is onbekend. De meest voorkomende bijwerkingen bij volwassenen en adolescenten zijn diarree, flatulentie, buikpijn, gewichtsvermindering en tremor. De bijwerkingen zijn meestal tijdelijk van aard en met dosisaanpassing te verminderen. De ervaring met het gebruik van miglustat bij de ziekte van Niemann-Pick type C is beperkt. Bij de ziekte van Niemann-Pick type C is miglustat breed toepasbaar. Het gebruiksgemak is groot.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van Niemann-Pick type C heeft miglustat een therapeutische meerwaarde. Miglustat is het enige middel waarmee enige werkzaamheid is aangetoond bij deze zeer zeldzame stofwisselingsziekte, waarbij een progressieve degeneratie van het zenuwstelsel optreedt. De invloed op het uiteindelijk beloop van de ziekte is onbekend.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	miglustat
<i>Samenstelling</i>	Capsules 100 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	De behandeling van progressieve neurologische manifestaties bij volwassenen en kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C.
<i>Dosering</i>	De aanbevolen dosis voor de behandeling van volwassenen en adolescenten met de ziekte van Niemann-Pick type C bedraagt driemaal daags 200 mg. Bij patiënten jonger dan 12 jaar dient op basis van lichaamsoppervlak de dosering te worden aangepast.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Miglustat vermindert de synthese van glucosylceramide door remming van glucosylamidesynthase, het enzym dat verantwoordelijk is voor de eerste stap in de synthese van de meeste glycolipiden.
<i>Bijzonderheden</i>	Miglustat is geregistreerd als weesgeneesmiddel. Miglustat is ook geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Gaucher type 1, in het geval dat patiënten ongeschikt zijn voor een enzymvervangende therapie.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De ziekte Niemann-Pick type C is een autosomaal recessieve neurodegeneratieve stofwisselingsziekte die behoort tot de groep van lysosomale stapelingsziekten. In Nederland is de prevalentie bij nieuwgeborenen 1: 150.000, dit betekent dat 1-2 keer per jaar baby met de ziekte geboren wordt. Bij deze aandoening is geen sprake van een eenduidige enzymdeficiëntie. De oorzaak is een defect in het intracellulaire transport van cholesterol, glycolipiden en fosfolipiden die via endocytose door de cel worden opgenomen. De ziekte Niemann-Pick type C wordt gekarakteriseerd door ophoping van cholesterol, glycolipiden en fosfolipiden in lysosomen. Cholesterolophoping is het meest prominent in de lever en de milt. In de hersenstam hopen zich voornamelijk glycolipiden op waarvan enkele neurotoxisch zijn.

Bij 95% van de Niemann-Pick type C patiënten is sprake van een defect in het NPC1-gen. De resterende 5% heeft een defect in het NPC2-gen.

De klinische verschijnselen van de ziekte van Niemann-Pick type C zijn zeer heterogeen. Meestal worden drie verschillende klinische presentaties onderscheiden:

1. *de perinatale vroeginfantiele vorm.*
2. *de laat-infantiele en juveniele vorm*, het klassieke type waartoe ongeveer 50-60 % van de patiënten behoort.
3. *de volwassen vorm.*

Bij de perinatale vroeginfantiele vorm staan hydrops foetalis en leverfalen op de voorgrond. Deze vorm is meestal fataal in de eerste levensjaren

Bij de laat-infantiele en de volwassen vorm staan de neurologische symptomen op de voorgrond. Psychomotorische retardatie, soms gecombineerd met vergrote lever en/of milt, kenmerken de klassieke, laat infantiele vorm van HNPPC. De drie kenmerkende neurologische verschijnselen die bijna altijd aanwezig zijn, zijn een verticale blikparese, ataxia en cognitieve achteruitgang. Ook treden vaak extrapiramidale verschijnselen op, zoals dystonie, tremor en choreoathetose.

Piramidebaanverschijnselen zoals spasticiteit en hyperreflexie kunnen vroeg of laat in het beloop optreden. Verder komen soms corticale blindheid en kataplexie voor al of niet in combinatie met narcolepsie. In een laat stadium zijn er toenemende spraak- en slikstoornissen. Veel van de patiënten met de laat-infantiele en juveniele vorm hebben op de neonatale leeftijd een periode van cholestatische leverziekte gehad die destijds zonder duidelijke oorzaak is gebleven en spontaan na weken tot maanden verdween.

Bij de volwassen vorm komen de eerste symptomen voor op tiener- of volwassen leeftijd. De aandoening kan zich openbaren met dysartrie, ataxie, verticale blikparese, cognitieve achteruitgang, psychose, en een vergrote lever en/of milt. Bij een laat begin is de progressie van de ziekte langzamer dan bij de klassieke vorm.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er is geen specifieke behandeling voor de ziekte van Niemann-Pick type C. In een aantal gevallen wordt wel beenmergtransplantatie toegepast, dit vermindert wel de hepatosplenomegalie en infiltratie van beenmerg door macrofagen, maar heeft geen effect op de neurodegeneratie.

Behandeling die wordt toegepast bij de ziekte van Niemann-Pick type C is gericht op verlichting en onderdrukking van symptomen.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 30 maart 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'Niemann-Pick' AND 'miglustat'. De artikelen die gepubliceerd zijn betreffen naast casuïstische beschrijvingen voornamelijk basaal fysiologische, histologische of biochemische onderzoeken. De meest relevante publicatie op het gebied van de behandeling van Niemann-Pick type C met miglustat betreft de studie van Patterson uit 2007³⁾. Er zijn geen aanvullende onderzoeken gevonden bij de search.

Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van miglustat is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.d. Werkzaamheid/ effectiviteit

Werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de toepassing van miglustat bij de ziekte van Niemann-Pick type C is beschreven in de gerandomiseerde placebogecontroleerde studie van Patterson uit 2007³⁾ bij 29 patiënten = 12 jaar.

Gedurende 12 maanden kregen 20 patiënten drie maal per dag 200 mg miglustat en 9 patiënten zaten in de controlegroep welke symptomatische standaardzorg kreeg. Deze standaardzorg bestaat uit farmacotherapie, fysiotherapie, spraaktherapie en bezigheidstherapie.

Na 12 maanden kregen alle patiënten miglustat. Exclusiecriteria zijn ernstige diarree (meer dan 3 keer per dag waterige ontlasting gedurende een week of langer) zonder aanwijsbare oorzaak, andere significante maagdarmproblematiek of andere tussenkomende ziekten.

Het primaire eindpunt om de werkzaamheid te beoordelen is de verandering van de horizontale saccadische oogbeweging ten opzichte van studieaanvang. Dit betreft een geschatte parameter die door middel van een geblindeerde en gecentraliseerde beoordeling wordt gemeten. Een afname in de saccadische oogbeweging betekent een verbetering van de aandoening. Een achteruitgang hiervan leidt tot de ontwikkeling van verticale blikparese en draagt bij tot slechte visuele perceptie en is gecorreleerd met de cognitieve achteruitgang die vaak wordt gezien bij de ziekte van Niemann-Pick type C. De snelheid van de saccadische oogbeweging kan worden gekwantificeerd en wordt gebruikt als parameter van de progressieve hersenstam betrokkenheid. Een spontane verbetering van deze hersenstam betrokkenheid is niet beschreven, en daarom wordt aangenomen dat een verbetering van de snelheid of een afname in de snelheid van achteruitgang kan worden gezien als een neurologische parameter om het behandelingseffect te beoordelen.

Uitkomst: Na 12 maanden behandeling in de gecontroleerde studie is een afname in de horizontale saccadische oogbewegingen (HSEM-a) gemeten in de miglustatgroep ten opzichte van een toename in de placebogroep. Het verschil was niet significant. De geschatte behandelingseffecten zijn volgens de auteurs echter moeilijk te interpreteren omdat als gevolg van benzodiazepinegebruik de saccadische oogbeweging verslechteren en daardoor de meting beïnvloeden. Bij een subgroepanalyse waarbij de 6 patiënten die benzodiazepines gebruikten werden uitgesloten is wel een statistisch significante afname van de HSEM-a na 12 maanden behandeling waargenomen ten opzichte van de aanvang van de studie. De saccadische oogbewegingen in de miglustatgroep zijn afgenomen met -0,485 ms/deg (=amplitude) en bij de placebogroep toegenomen met 0,234 ms/deg. Het geschatte behandelingseffect is hiermee -0,718 ms/deg. (95% CI: -1,349; -0,088; p=0,028).

Pediatrie studie: Tevens is een substudie van 12 kinderen in de leeftijd van 4-11 jaar uitgevoerd. Driemaal per dag werd 100 mg miglustat toegediend gedurende 18 maanden. Werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van neuropsychologische parameters, SPECT en MRI scans van de hersenen. Veiligheidsgegevens werden hierbij verzameld. Na 12 maanden behandeling was er een afname in HSEM-a waarde van -0,465 ms/dag wat vergelijkbaar is met de uitkomst uit de gecontroleerde studie.

Secundaire werkzaamheidsparameters:

Secundaire eindpunten om de werkzaamheid te beoordelen zijn: mogelijkheid tot slikken, klinische gehoorfunctie, neurologische- en neuropsychologische parameters, tongspieren, mogelijkheid om zich te verplaatsen (uitgedrukt in de standaard ambulation score) en cognitieve functie (uitgedrukt in de Mini Mental State Examination (MMSE) totaal score) en kwaliteit van leven (uitgedrukt in de SF-36). De vermindering van de slikfunctie is een probleem veroorzaakt door hersenstamfunctiestoornissen welke klinisch vaak tot voedingsproblemen leidt en aspiratiepneumonie.

- Mogelijkheid tot slikken.

De mogelijkheid van de patiënt om verschillende structuren (water, puree, zachte klonten en koek) door te slikken is gecategoriseerd bij studieaanvang en na 6 en 12 maanden behandeling.

Verbetering van slikken is waargenomen in de miglustatgroep ten opzichte van de placebogroep. Deze verbeteringen zijn statistisch significant gebleken. $P=0,043$ na 6 maanden en $0,044$ na 12 maanden. Van de 17 patiënten die met miglustat zijn behandeld zijn bij 15 (88%) verbeterde of gelijkblijvende slikfuncties waargenomen en bij 2 patiënten verslechtering. In de placebogroep zijn bij 5 van de 8 patiënten (62%) de slikfunctie verbeterd of gelijk gebleven.

-Klinische gehoorfunctie

In de miglustatgroep werd bij studieaanvang bij 5 patiënten een afwijkende rechtergehoorfunctie waargenomen en bij 4 patiënten een afwijkende linkergehoorfunctie. Na 12 maanden behandeling werd bij 4 patiënten een afwijkende rechtergehoorfunctie waargenomen en bij 3 patiënten een afwijkende linkergehoorfunctie. In de placebogroep had geen patiënt een abnormale gehoorfunctie maar na 12 maanden 2 van de 9 patiënten wel.

-Neurologische en neuropsychologische parameters.

Hieronder worden gerekend de tongspierfunctie, de standaard 'ambulation' index, de MMSE score. De tongspieren waren, op 1 patiënt na, normaal bij studieaanvang in de miglustat groep. Aan het eind van de studie hadden 3 van de 9 patiënten in de placebo groep abnormaal functionerende tongspieren en geen in de miglustatgroep. Het verschil in uitkomst is statistisch significant gebleken. ($p=0,023$).

Bij studieaanvang waren de patiënten in de miglustatgroep meer beperkt in de mogelijkheid tot verplaatsing, behendigheid en cognitieve functie dan patiënten in de placebogroep. In beide groepen blijft de meerderheid dezelfde mate van invaliditeit behouden tijdens de behandeling. Wel is van de Ambulation Index een gemiddelde verbetering geconstateerd in de miglustatgroep.

Ten aanzien van de MMSE score is in de miglustat een lichte gemiddelde verbetering gezien (1.2) tegenover een kleine verslechtering in de placebogroep (-0,3). Individuele data van de patiënten geven aan dat in de miglustatgroep 3 van de 19 patiënten een afname in de totaalscore hadden van 2 punten of meer en 11 van de 19 een toename in totaal score van 2 of meer. In de placebogroep hadden 2 van de 9 patiënten een afname in de totaalscore van 2 of meer en 2 van de 9 hadden een toename in totaal score van 2 of meer. In de gemiddelde verandering in MMSE score tussen de groepen van studieaanvang tot 12 maanden was er ten hoogste een trend in het voordeel van de miglustat groep tijdens maand 12 ($p=0,092$) ook tijdens het laatste bezoek bij de vervolggconsulten was er geen statistische significantie betreffende dit verschil ($p=0,165$).

Tabel 1. Secundaire parameters

Parameter	miglustat			placebo		
	Studieaanvang	Laatste waarde	verandering	studieaanvang	Laatste waarde	verandering
Standard Ambulation Index *	2.4 (1.7)	2.6 (1.9)	0.2 (0.7)	0.9 (1.1)	1.6 (1.7)	0.7 (0.9)
Purdue Pegboard (totaal) **	16.7 (9.4)	15.2 (6.8)	-1.7 (5.9)	21.8 (12.2)	21.9 (14.7)	0.1 (3.8)
MMSE (totaal) ***	22.8 (5.2)	24.0 (5.6)	1.2 (2.5)	23.4 (4.9)	23.1 (5.7)	-0.3 (2.8)

(..) = Standaard Deviatie

* variëren van 0 (volledig actief) tot 9 (alleen per rolstoel). Een lagere score betekent een betere verplaatsingsmogelijkheid.

** een hogere score betekent een betere behendigheid/vaardigheid. De totale score is de som van de standaard score voor de dominante hand, niet-dominante hand en beide handen.

*** een hogere score betekent een betere mentale status; een totaal score van 24 of hoger is normaal.

case reports

De registratie van miglustat bij de ziekte van Niemann-Pick type C berust naast de gecontroleerde studie van Patterson op een retrospectief onderzoek van casussen van 66 patiënten. De registratieautoriteiten concluderen op basis van dit onderzoek dat de gegevens over het algemeen genomen aantonen dat miglustat de progressie van klinisch relevante symptomen kan verminderen. ¹⁾

Discussie:

Parameters die zijn gekozen zijn indicatief voor het verloop van de ziekte maar er zijn geen harde gegevens over effectiviteit ten aanzien van overleving.

Conclusie:

Bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C is miglustat werkzaam gebleken volgens stabilisatie en verbetering van een aantal neurologische manifestaties. De invloed op het uiteindelijke beloop van de ziekte is onbekend.

3.e. Bijwerkingen

In de klinische studie met miglustat zijn bijwerkingen gerapporteerd bij 15 volwassenen, 5 adolescenten en 12 kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C. Frequenties van voorkomen van bijwerkingen:

Zeer vaak (>10%): gewichtsverlies, diarree, flatulentie, buikpijn, misselijkheid en braken. Vermoeidheid. Vaak (1-10%): verminderde eetlust, tremor, hoofdpijn paresthesie, lethargie, slapeloosheid.

Het bijwerkingenprofiel was bij volwassenen en adolescenten vergelijkbaar. Bij kinderen werd een lagere incidentie gerapporteerd van gewichtsverlies, hoofdpijn, tremor en flatulentie.

Vertraging in groei is gerapporteerd bij sommige kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C gedurende de behandeling met miglustat, dit is vooral in de eerste maanden van de behandeling gezien.

De registratieautoriteiten hebben de verplichting opgelegd om postmarketing surveillance te doen van behandelde patiënten. Sinds 2002 worden gegevens over veiligheid verzameld bij de behandeling van de ziekte van Gaucher met miglustat. Geconcludeerd kan worden dat het bijwerkingenprofiel bij de indicatie ziekte van Gaucher overeenkomt met de waarnemingen in de klinische studies bij de ziekte van Niemann-Pick type C.

Conclusie:

De meest voorkomende bijwerkingen bij volwassenen en adolescenten zijn diarree, flatulentie, buikpijn, gewichtsvermindering en tremor. De bijwerkingen zijn meestal tijdelijk van aard en met dosisaanpassing te verminderen.

3.f. Ervaring

Sinds 2002 is miglustat op de markt. Tussen 20 november 2002 en 19 januari 2009 zijn 309 patiënten behandeld met miglustat en geregistreerd. Bij de indicatie Niemann-Pick type C betreft het 99 patiënten. Patiënten die starten met het gebruik van miglustat worden gevolgd in een database door de fabrikant en in een onafhankelijke database door de beroepsgroep.

Conclusie:

De ervaring met het gebruik van miglustat bij de ziekte van Niemann-Pick type C is beperkt.

3.g. Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30) wordt het gebruik van miglustat niet aanbevolen.

Waarschuwingen voorzorgen

Bij toepassing bij nierfunctiestoornissen met een creatinine klaring tussen 30 en 50 ml/ min. dient de dosering te worden aangepast bij start van de therapie .

Er is geen ervaring met toediening aan patiënten jonger dan 3 jaar en ouder dan 70 jaar.

De behandeling met miglustat dient elke 6 maanden gecontroleerd te worden om te evalueren of de therapie effect heeft op de neurologische manifestaties van de ziekte. Tevens moet beoordeeld worden of de therapie moet worden voortgezet.

Specifieke patiëntgroepen

Zwangerschap/ lactatie. Miglustat dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap en borstvoeding. Bij ratten is aangetoond dat miglustat een negatieve invloed kan hebben op de spermatogenese en spermaparameters. Mannen dienen anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met miglustat en tot 3 maanden nadat de behandeling is beëindigd.

Conclusie:

Bij de ziekte van Niemann-Pick type C is miglustat breed toepasbaar.

3.h. Gebruiksgemak

Miglustat wordt oraal ingenomen als capsules. Voor de indicatie Niemann-Pick type C is de dosering meestal 3 maal per dag 2 capsules.

Conclusie:

Het gebruiksgemak is groot.

4. Overige overwegingen

4.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs: € 7.084 per 84 tabletten van 100 mg.

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per <tijdseenheid>
miglustat	€ 84,33 per tablet	3 maal 200 mg per dag	€ 506, = per dag

4.b. Bijzonderheden

Miglustat is geregistreerd als weesgeneesmiddel. Voor de ziekte van Niemann-Pick type C is vergoeding op basis van beperkte gegevens in een eerder stadium afgewezen.

5. Door de fabrikant aangegeven waarde van miglustat

5.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde van miglustat bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C.

5.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is van mening dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C voor zover op basis van de geringe bewijsvoering conclusies te maken zijn. Beschikbare gegevens zijn relatief van korte duur en alleen op secundaire eindpunten is enige verbetering ten opzichte van placebo gezien. Wat het belang is voor het beloop van de ziekte zelf is niet duidelijk.

6. CFH-advies

6.a. CFH Advies

De Commissie adviseert miglustat alleen voor te schrijven voor patiënten met de ziekte van Gaucher type 1, die ongeschikt zijn voor de behandeling met imiglucerase. Imiglucerase blijft het middel van de eerste voorkeur in de behandeling van de ziekte van Gaucher.

Tevens kan miglustat worden toegepast bij de ziekte van Niemann-Pick type C.

Onderzoeksgegevens over toepassing hierbij zijn beperkt. Alleen op secundaire eindpunten is enige verbetering waargenomen. Behandeling dient te geschieden volgens het protocol dat is opgesteld door de Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten Nederland.

Instelling van de patiënt met miglustat kan alleen geschieden door een specialist met kennis van en ervaring met de geregistreerde aandoeningen.

7. Literatuur

1. SmPC miglustat
2. EMEA positive opinion for miglustat
3. Patterson MC, Vecchio D, Prady H et al. Miglustat for the treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurology* 2007;6:765-72.
4. Erickson RP. Reflection and Reaction: A first therapy for Niemann-Pick C. *The Lancet* Vol 6 sept 2007 748-749.
5. Galanaud D, tourbah A, Lehércy S et al. 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. *Mol Genet. Metab.* 2008 Nov 12.
6. Santos ML, Raskin S, Telles DS et al. Treatment of a child diagnosed with Niemann-Pick disease type C with miglustat: A case report in Brazil. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Pct 21.
7. Chien YH, Lee NC, Tsai LK et al. Treatment of niemann-Pick type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 2 year. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Oct;30(5):826

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 april 2009.

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

Kostenconsequentieraming van opname van miglustat (Zavesca®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

De ziekte van Niemann-Pick type C (NPC) is een zeer zeldzame erfelijke stofwisselingsstoornis (lysosomale stapelingsziekte) waarbij een afwijking van een lysosomaal enzym zorgt voor een abnormale ophoping van glycosphingolipiden, vooral in het centrale zenuwstelsel. Deze ophoping veroorzaakt celschade en progressieve degeneratie van het centrale zenuwstelsel. Op dit moment is er geen ander geneesmiddel geregistreerd voor behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C. De huidige behandeling is gericht op het verminderen van de symptomen. Miglustat is het eerste geneesmiddel dat gericht is op voorkomen van de progressie van de ziekte van Niemann-Pick type C.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

In Nederland is de geboorteprevalentie van NPC 1/ 300.000 ¹. In verband met hoogte sterfte in de eerste levensjaren is de prevalentie onder de bevolking aanzienlijk lager. De groep patiënten die op jonge leeftijd overlijdt zal vermoedelijk niet in aanmerking komen voor behandeling met miglustat².

Volgens de Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten zijn er op dit moment in Nederland 12 levende patiënten gediagnosticeerd met NPC, waarvan er momenteel 5 patiënten behandeld worden met miglustat. Indien vergoeding mogelijk is zou dit aantal kunnen oplopen tot 8 patiënten. Mits door gerichte diagnostiek in geselecteerde populaties de huidige diagnostiek verbeterd wordt zou het aantal patiënten dat voor behandeling met miglustat in aanmerking komt in de toekomst mogelijk op kunnen lopen tot maximaal 12 patiënten².

Zie onderstaande Tabel 1 voor een overzicht van het aantal patiënten.

Tabel 1

Huidige situatie

Aantal patiënten met NPC	12
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met miglustat	8

Bij verbeterde diagnostiek

Aantal patiënten met NPC	20
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met miglustat	12

Off-label gebruik

Miglustat wordt op dit moment reeds onder voorwaarden vergoed voor behandeling van de ziekte van Gaucher. Tevens wordt miglustat reeds off-label gebruikt voor behandeling van NPC. Er wordt geen verder off-label gebruik verwacht als miglustat vergoed wordt voor behandeling van NPC.

Dosering

Volwassen patiënten worden behandeld met 3 x 200 mg miglustat per dag³. Bij kinderen is de dosering afhankelijk van de lichaamsoppervlakte. Kinderen vanaf een leeftijd van ongeveer 11 jaar zullen met dezelfde dosering behandeld worden als volwassenen. Omdat op dit moment 75% van de patiënten met NPC ouder is dan 18 jaar² wordt in deze KCR uitgegaan van de dosering voor volwassenen. Zavesca wordt afgeleverd in verpakkingen van 84 capsules van 100mg.

Duur van gebruik

Patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C zullen gedurende het hele jaar behandeld worden met miglustat.

Kosten

De apotheekinkoopprijs voor miglustat bedraagt € 7083,74 per pak van 84 capsules van 100mg. Bij een dagdosering van 3 x 200 mg komt dit neer op € 195.717 per patiënt per jaar inclusief clawback, BTW en receptregelvergoeding (Zie Tabel 2).

Tabel 2: Kosten van behandeling met miglustat

Dagdosering	6 x 100 mg		
Kosten per 100 mg	€		89
Kosten per dag	€		536
Kosten per jaar	€		195.717

Marktpenetratie

Op dit moment worden in Nederland reeds 5 patiënten met NPC off-label behandeld met miglustat. Omdat er geen andere behandeling beschikbaar is en omdat miglustat reeds aanbevolen wordt in het behandelprotocol wordt ervan uitgegaan dat alle patiënten die ervoor in aanmerking komen ook daadwerkelijk behandeld gaan worden met miglustat.

3. Kostenconsequentieraming

Tabel 3 geeft een overzicht van het aantal te verwachten kosten van vergoeding van miglustat.

Tabel 3: Jaarlijkse kosten van behandeling met miglustat

	Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met miglustat	Kosten per patiënt per jaar	Totale kosten per jaar
Huidige situatie	8	€ 195.717	€ 1.565.739
Bij verbeterde diagnostiek	12	€ 195.717	€ 2.348.609

4. Conclusies

Vergoeding van miglustat voor behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,6 miljoen per jaar. Mits de huidige diagnostiek verbeterd wordt kunnen de kosten oplopen tot € 2,3 miljoen.

5. Referenties

¹ Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6

² Prof FA Wijburg (Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten Nederland /Nederlandse Niemann-Pick C Register), Persoonlijke Communicatie

³ Wijburg FA, Willemsen MAAP Protocol: Follow Up and treatment with substrate reduction therapy of patients with Niemann Pick Type C Disease. Werkgroep Lysosomale Stapelingsziekten Nederland (WLS),