

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014071691

Datum 13 juni 2014
Betreft GVS rapport 14/14 velaglucerase (VPRIV®)
Uw kenmerk Farmatec

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2014071691

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 mei 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel velaglucerase alfa (VPRIV®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Velaglucerase alfa is een glycoproteïne en heeft dezelfde aminozuursequentie als het natuurlijke humane enzym glucocerebrosidase. Het is beschikbaar als 200 of 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie. Het is een weesgeneesmiddel en is geregistreerd voor gebruik als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. De aanbevolen dosis is 60 eenheden (E)/kg lichaamsgewicht eens per twee weken.

Uitkomst beoordeling

Bij gebruik als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 heeft velaglucerase alfa een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van imiglucerase.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat velaglucerase alfa als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met imiglucerase dat is opgenomen op bijlage 1B van het GVS.

Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseren wij u velaglucerase alfa op te nemen in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A tesamen met imiglucerase. Als standaarddosering kan voor beide middelen 300 eenheden worden aangehouden.

Voor imiglucerase gelden bijlage 2 voorwaarden:

“uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan de ziekte van Gaucher en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die voor Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard.”

Wij adviseren u aan de vergoeding van velaglucerase alfa dezelfde bijlage 2 voorwaarden te verbinden.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
13 juni 2014

Onze referentie
2014071691

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 14/14
velaglucerase alfa (VPRIV[®])

Datum 13 juni 2014
Status Definitief

Colofon

Volnummer	2014056743
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	1
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

1. Inleiding—1

- 1.1 Voorstel fabrikant—1

2. Beoordeling—3

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—3
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—4
- 2.3 Standaarddosering—4

3. Conclusie plaats in het GVS—5

Bijlage(n)

Farmacotherapeutisch rapport velaglucerase alfa (VPRIV®)

1. Inleiding

In de brief van 12 mei 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren naar velaglucerase alfa (VPRIV®).

1.1 Voorstel fabrikant

Velaglucerase alfa is onderling vervangbaar met imiglucerase en kan op Bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden opgenomen in een nieuw te vormen cluster.

2. Beoordeling

Samenstelling en geregistreerde indicatie

- Samenstelling = velaglucerase alfa (VPRIV®) 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie.
- Geregistreerde indicatie = Voor gebruik als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

Beoordeling opname in het GVS

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

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid wordt vergeleken met imiglucerase (enzym (beta-glucoocerebrosidase) vervangende therapie). Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport over velaglucerase alfa dat als bijlage hierbij gevoegd is.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Imiglucerase is geregistreerd voor gebruik als langdurige enzymsubstitutie therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van niet-neuronopathische (type 1) of chronische neuronopathische (type 3) ziekte van Gaucher die klinisch significante niet-neurologische verschijnselen van de ziekte vertonen.

Type 1 komt frequenter voor dan type 3. De hoofdindicatie van imiglucerase is dus de behandeling van patiënten met ziekte van Gaucher type 1.

Conclusie: Gezien het bovenstaande kan worden gesteld dat velaglucerase alfa een gelijksoortig indicatiegebied heeft als imiglucerase.

Gelijke toedieningsweg

Velaglucerase alfa en imiglucerase worden intraveneus toegepast.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide middelen zijn bestemd voor toepassing bij kinderen en volwassenen. Er is geen toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: Velaglucerase alfa en imiglucerase zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Gunstige effecten: In één klein en direct vergelijkend klinisch onderzoek is aangetoond dat de effectiviteit van velaglucerase alfa niet inferieur was aan die van imiglucerase wat betreft de uitkomstmaten hemoglobineconcentratie, aantal bloedplaatjes, levervolume en miltvolume. Resultaten van twee andere klinische studies ondersteunen de conclusie dat velaglucerase alfa effectief is bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

Ongunstige effecten: Vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met velaglucerase alfa zijn infusiegerelateerde reacties, gekenmerkt door hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, hypertensie, misselijkheid, vermoeidheid/asthenie en pyrexie. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van velaglucerase alfa

vergelijkbaar met dat van imiglucerase. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst.

Conclusie: Tussen velaglucerase alfa en imiglucerase bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.2 **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat velaglucerase alfa als onderling vervangbaar met imiglucerase kan worden beschouwd.

2.3 **Standaarddosering**

De WHO heeft voor zowel velaglucerase alfa als imiglucerase een DDD vastgesteld van 300 eenheden. Dit komt overeen met de volgende omgerekende dagelijkse dosis voor een patiënt van 70 kg: $(70 \times 60 \text{ eenheden/kg}) / 14 \text{ dagen} = 300$ eenheden.

3 Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen kan velaglucerase alfa als onderling vervangbaar worden beschouwd met imiglucerase. Velaglucerase alfa kan daarom worden opgenomen in een nieuw te vormen cluster met imiglucerase met voor beide middelen een standaarddosering van 300 eenheden.

Farmacotherapeutisch rapport velaglucerase alfa (VPRIV[®]) bij de indicatie ziekte van Gaucher type 1

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel velaglucerase alfa (VPRIV[®]). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met imiglucerase (eveneens enzym (beta-glucocerebrosidase) vervangende therapie). Hierbij is zij tot onderstaande conclusie gekomen.

- Bij gebruik als langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 heeft velaglucerase alfa een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van imiglucerase.

Geneesmiddel. Velaglucerase alfa (VPRIV[®]) 200 of 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie.

Geregistreerde indicatie. "Voor gebruik als langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1".

Dosering. De aanbevolen dosis is 60 eenheden (E)/kg eens per twee weken. Dosisaanpassingen kunnen voor iedere patiënt individueel worden toegepast om de therapeutische doelstellingen te bereiken en te behouden. In klinisch onderzoek werden doseringen onderzocht van 15 tot 60 E/kg eens per twee weken. Doseringen van meer dan 60 E/kg zijn niet onderzocht.

Werkingsmechanisme. Velaglucerase alfa is een glycoproteïne en heeft dezelfde aminozuresequentie als het natuurlijke humane enzym glucocerebrosidase. Het is een aanvulling of vervanging van beta-glucocerebrosidase, het enzym dat de hydrolyse van glucocerebroside naar glucose en ceramide in het lysosoom katalyseert. Hierdoor wordt de hoeveelheid geaccumuleerde glucocerebroside verminderd en kan de pathofysiologie van de ziekte van Gaucher worden gecorrigeerd.

Bijzonderheden. Velaglucerase alfa is een kopie van het enzym glucocerebrosidase en wordt in een humane cellijn vervaardigd door middel van genactivatietechnologie. Het middel is geregistreerd als een weesgeneesmiddel. De behandeling mag alleen plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met de ziekte van Gaucher.

Door leveringsproblemen van imiglucerase, is velaglucerase alfa in 2010 versneld toegelaten door de EMA. Het heeft toen ook een vergoedingsstatus, als experimenteel product, gekregen. Hierbij is afgesproken dat, zodra imiglucerase weer in voldoende mate beschikbaar zou zijn, de fabrikant een vergoedingaanvraag zou indienen. In 2013 werden 17 patiënten in Nederland met velaglucerase alfa behandeld.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In één klein en direct vergelijkend klinisch onderzoek is aangetoond dat de effectiviteit van velaglucerase alfa niet inferieur was aan die van imiglucerase wat betreft de uitkomstmaten hemoglobineconcentratie, aantal bloedplaatjes, levervolume en miltvolume. Resultaten van twee andere klinische studies ondersteunen de conclusie dat velaglucerase alfa effectief is bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

Ongunstige effecten. Vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met velaglucerase alfa zijn infusiegerelateerde reacties, gekenmerkt door hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, hypertensie, misselijkheid, vermoeidheid/asthenie en pyrexie. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van velaglucerase alfa vergelijkbaar met dat van imiglucerase. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst.

Ervaring. De ervaring met velaglucerase alfa is beperkt en die met imiglucerase is ruim.

Toepasbaarheid. Velaglucerase alfa is even breed toepasbaar als imiglucerase.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van velaglucerase alfa is vergelijkbaar met dat van imiglucerase.

Eindconclusie therapeutische waarde. Velaglucerase alfa is een weesgeneesmiddel voor een relatief klein aantal patiënten. In één klein en direct vergelijkend klinisch onderzoek is aangetoond dat de effectiviteit van velaglucerase alfa niet inferieur was aan die van imiglucerase wat betreft de uitkomstmaten hemoglobineconcentratie, aantal bloedplaatjes, levervolume en miltvolume. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van velaglucerase alfa vergelijkbaar met dat van imiglucerase. Bij gebruik als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 heeft velaglucerase alfa een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van imiglucerase.

1. Aandoening

Ontstaanswijze en symptomen.

De ziekte van Gaucher is een autosomale recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het glucosidase beta zuur (GBA)-gen met als gevolg een deficiëntie van het lysosomale enzym beta-glucocerebrosidase. Dit enzym zorgt voor de afbraak van glucocerebroside in glucose en ceramide. Bij mensen met de ziekte van Gaucher vindt er onvoldoende afbraak van glucocerebroside plaats, waardoor grote hoeveelheden van dit substraat zich opstapelen in de lysosomen van macrofagen met als gevolg dat schuimcellen (zogenaamde 'Gaucher-cellen') worden gevormd. Symptomen van de ziekte zijn anemie, vermoeidheid, verhoogd risico op kneuzingen en bloedingen, een vergrote milt en lever, botpijnen en botbreuken.

Er worden drie varianten van de ziekte van Gaucher onderscheiden. Type 1 komt het meest frequent voor en onderscheidt zich van type 2 en 3 door het ontbreken van primaire betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel. Vaak voorkomende symptomen zijn een verhoogd risico op bloedingen, vermoeidheid en afwijkingen aan het skelet.¹

Prevalentie/incidentie.

De ziekte van Gaucher komt zelden voor. De geschatte prevalentie is 1:40.000.² Ongeveer 55-60% van de patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 wordt gediagnosticeerd voor zijn 20^{ste}.

Ernst.

De ziekte van Gaucher type 1 heeft een heterogeen ziektebeeld. Sommige patiënten hebben splenomegalie en hepatomegalie zonder botafwijkingen, terwijl andere patiënten ernstige botafwijkingen hebben zonder splenomegalie en hepatomegalie.

Circa 80-90% van de patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 heeft een vorm van botafwijkingen (zoals botpijn, osteoporose, afwijking aan de distale kant van de femur, ernstige skeletafwijking). Verder heeft ongeveer 35% van de kinderen met de ziekte Gaucher type 1 een groeiachterstand. Anemie en/of trombocytopenie komt bij minder dan 50% van de patiënten voor.² Verder komt een vergrote milt en/of lever vaker voor bij patiënten die gediagnosticeerd zijn op jonge leeftijd dan bij volwassenen. Patiënten die een splenectomie hebben ondergaan, hebben een verhoogd risico op pulmonale hypertensie. De ernst van de ziekte én het effect op de kwaliteit van leven kan dus per patiënt verschillen.

Behandeling.

Aangezien het beloop van de ziekte van Gaucher type 1 een sterk wisselend beeld heeft, worden niet alle patiënten behandeld. Patiënten met milde ziekteactiviteit, stabiele of langzaam progressieve ziekte worden over het algemeen behandeld met middelen die zijn gericht op het bestrijden van symptomen (bv. pijnmedicatie, fysiotherapie, bloedtransfusies, orthopedische chirurgie).³ Patiënten met matige en ernstige ziekteactiviteit kunnen worden behandeld met enzymvervangingstherapie (imiglucerase (Cerezyme[®]) en velaglucerase alfa) of substraatreductietherapie (miglustat (Zavesca[®])). Miglustat is een tweedelijns behandeling en is alleen geïndiceerd bij patiënten die niet behandeld kunnen worden met enzymvervangende therapie.⁴ Het werkt door remming van glucocerebroside-synthase en handhaaft daarmee glucocerebroside op een niveau dat patiënten zelf kunnen klaren.

Volgens de gegevens van de GIP-databank werden er in 2013 in Nederland 48 patiënten behandeld met imiglucerase, 17 patiënten met velaglucerase alfa en 15 patiënten met miglustat.⁵

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Velaglucerase alfa is geïndiceerd voor gebruik als langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. Er zijn op dit moment geen gepubliceerde nationale of internationale richtlijnen voor de behandeling van Gaucher type 1. In Nederland is de meest gebruikte langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 imiglucerase. Aangezien velaglucerase alfa ook een enzymvervangende therapie is, wordt in dit rapport de effectiviteit van velaglucerase alfa vergeleken met die van imiglucerase.

2b Relevante uitkomstmaten

Er is geen richtlijn gepubliceerd waarin staat welke uitkomstmaten belangrijk zijn bij het bepalen van de effectiviteit van een geneesmiddel bij patiënten met de ziekte van Gaucher. In de klinische studies werden de gunstige effecten van velaglucerase alfa bepaald op basis van uitkomstmaten die gerelateerd

waren aan het ziektebeeld. De primaire uitkomstmaat was de verandering in hemoglobineconcentratie t.o.v. de uitgangswaarde.⁶ Secundaire uitkomstmaten waren de verandering in het aantal bloedplaatjes, miltvolume en levervolume. Bij deze systemen is er sprake van een snelle turnover. Voor het aantonen van effecten op systemen waar er sprake is van een langzame turnover (bv. botten) is een follow-up van meer dan 1 jaar nodig. De EMA bepaalde dat voor registratie effecten op systemen met een langzame turnover niet in de klinische studies bepaald hoefde te worden.⁶

2c 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, Embase en Cochrane op 23 april 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: velaglucerase alfa, VPRIV, (Gaucher disease*). Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1, 2 en 3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-up duur	primaire uitkomstmaat	kans op bias
		N	kenmerken				
Turkia et al, 2013 ⁷	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (B) HGT-GCB-039	34	lft. 3 - 73 jaar; Gaucher type 1 met anemie; >90% therapie-naïve patiënten	- velaglucerase alfa (60 E/kg) - imiglucerase (60 E/kg)	9 mnd	hemoglobineconcentratie	- aanwezig; leeftijd lijkt niet goed verdeeld over de 2-armen en er was geen correctie in de analyse voor mogelijke verschillen in lft
	ITT						
Gonzales et al, 2013 ⁸	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (B) TKT032	25	lft. 4 - 62 jaar; Gaucher type 1 met anemie; >95% therapie-naïve patiënten	- velaglucerase alfa (60 E/kg) - velaglucerase alfa (45 E/kg)	12 mnd	hemoglobineconcentratie	- aanwezig; analyse was alleen versus uitgangswaarde
	ITT						
Zimran et al, 2013 ⁹	open-label, fase II/III, klinisch onderzoek (C) TKT034	40	lft. 9 - 71 jaar; Gaucher type 1; patiënten eerder behandeld met imiglucerase	- velaglucerase alfa (15-60 E/kg)	12 mnd	veiligheid	
	PP						
Klinisch studie rapport, 2011 ¹⁰	open-label, observationeel onderzoek (C) HGT-GCB-058	212	lft. 6 - 89 jaar; Gaucher type 1; > 95% patiënten eerder behandeld met imiglucerase	- velaglucerase alfa (15-60 E/kg)	max. = 1,4 behandel-jaren	veiligheid	
Klinisch studie rapport, 2013 ¹¹	open-label extensie studie van onderzoeken HGT-GCB-039, TKT032 en TKT034 (C) HGT-GCB-044	95	lft. 3 - 71 jaar; Gaucher type 1	- velaglucerase alfa (15-60 E/kg)	max. = 5,8 behandel-jaren	veiligheid	

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

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Elstein, 2011 ¹²	Fase I/II studie bij 12 patiënten
Zimran, 2010 ¹³	Extensie studie van de fase I/II studie ¹²

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Assessment report for VPRIV ⁶	EMA, Londen

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Evidentie

Gunstige effecten van velaglucerase alfa versus imiglucerase

De gunstige effecten van velaglucerase alfa werden vergeleken met imiglucerase in één direct vergelijkend, multicenter, gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek (*HGT-GCB-039*). In totaal werden 17 patiënten met anemie behandeld met velaglucerase alfa 60 E/kg eens per twee weken en 17 patiënten met anemie met imiglucerase 60 E/kg eens per twee weken. De maximale follow-up duur was 9 maanden. De primaire uitkomstmaat van de studie was het gemiddelde verschil in hemoglobineconcentratie ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij 28 geïnccludeerde patiënten was de power 80% om bij een eenzijdige test de nul hypothese te kunnen verwerpen dat het verschil in hemoglobineconcentratie gelijk of groter dan -1 g/dl was.

In de studie werden in totaal 34 patiënten geïnccludeerd. De mediane leeftijd van de patiënten was 36 jaar (range: 7-60) in de velaglucerase alfa-arm en 27 jaar (range: 3-73) in de imiglucerase-arm. Zevenenvertig procent van de deelnemers was man en 59% had een splenectomie ondergaan. Na 9 maanden was er geen statistisch significant in hemoglobineconcentratie tussen de twee armen (tabel 4). Het onderste betrouwbaarheidsinterval raakte niet de grens van -1 g/dl. De resultaten van de "Per Protocol (PP)" analyse kwamen overeen met die van de "Intention To Treat (ITT)" analyse (tabel 4). Ook bij de secundaire uitkomstmaten was er geen statistisch significant verschil tussen de twee armen (tabel 4).

Op verzoek van de CHMP is ook een (post-hoc) responder analyse gedraaid.⁶ In totaal hadden 9 van de 17 patiënten (53%) een goede respons m.b.t. de toename in hemoglobineconcentratie ($\geq 1,5$ g/dl) in de velaglucerase alfa-arm en 7 van de 17 patiënten (41%) in de imiglucerase-arm. Bij 2 van de 17 patiënten (12%) in de velaglucerase alfa-arm en 3 van de 17 patiënten (18%) in de imiglucerase-arm was er sprake van onvoldoende respons (toename $\leq 0,5$ g/dl). Van de patiënten met een bloedplaatjesconcentratie onder de normaalwaarde ($150 \times 10^9/l$) ($n=15$) hadden 7 van de 8 patiënten (88%) een goede respons (toename tov uitgangswaarde $\geq 30 \times 10^9$) in de in de velaglucerase alfa-arm en 7 van de 7 patiënten (100%) in de imiglucerase-arm. Alle patiënten behaalde een goede respons ($\geq 30\%$) m.b.t. afname in miltvolume. Het percentage met een goede respons m.b.t. afname in levervolume is onbekend.

Tabel 4. Gunstige effecten van velaglucerase alfa en imiglucerase in gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met ziekte van Gaucher type 1

	studie Turkia et al ⁷		Verskil (97,5% BI)
	velaglucerase alfa 60 E/kg (n = 17)	imiglucerase 60 E/kg (n = 17)	
<i>Primaire eindpunt</i>			
hemoglobineconcentratie in g/dl			
gemiddelde uitgangswaarde (SE)	11,51 (0,30)	10,46 (0,33)	
gemiddeld verschil t.o.v. uitgangswaarde (SE)	1,62 (0,22)	1,49 (0,28)	0,14 (-0,60 tot ∞) ^a
<i>Secundaire eindpunten</i>			
Gemiddelde verandering in bloedplaatjes t.o.v. uitgangswaarde ($\times 10^9/l$)	108,0	146,7	-38,7 (-88,4 tot 11,0)
Gemiddelde verandering in levervolume t.o.v. uitgangswaarde (% van lichaamsgewicht)	-1,24%	-1,17%	-0,07% (-0,43 tot 0,29)
Gemiddelde verandering in miltvolume t.o.v. uitgangswaarde (% van lichaamsgewicht)	-1,86% ^b	-1,94% ^b	0,08% (-0,52 tot 0,68)

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaard deviatie

^a Is het gemiddelde verschil in de ITT-analyse. In de PP-analyse (in beide armen 15 patiënten) was het gemiddelde verschil 0,16 (97,5 BI: -0,60 tot ∞).

^b Alleen patiënten die nog een milt hadden (7 patiënten in iedere arm).

Ondersteunende studies

In een multicenter, gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek (*TKT032*) werden de gunstige effecten van twee doseringen van velaglucerase alfa bepaald.⁸ Patiënten die een splenectomie hadden ondergaan, werden niet in deze studie geïnccludeerd. In totaal werden 12 patiënten behandeld met velaglucerase alfa 60 E/kg eens per twee weken en 13 patiënten met velaglucerase alfa 45 E/kg eens per twee weken. Na 53 weken was de hemoglobineconcentratie t.o.v. de uitgangswaarde toegenomen met 2,43 g/dl (95% BI: 1,72-3,14) in de velaglucerase alfa 60 E/kg-arm en met 2,44 g/dl (95% BI: 1,49-3,39) in de velaglucerase alfa 45 E/kg-arm. In beide armen lijkt de toename in hemoglobineconcentratie ten minste

vergelijkbaar met die in de direct vergelijkende studie van *Turkia et al.* Ook was er een significante toename in het aantal bloedplaatjes t.o.v. de uitgangswaarde (60 E/kg: $50,88 \times 10^9/l$ en 45 E/kg: $40,92 \times 10^9/l$) en een significante afname in het miltvolume t.o.v. de uitgangswaarde (60 E/kg: 1,92% en 45 E/kg: 1,87%). Er was geen significante afname in levervolume na correctie voor multiple testing.⁶

In een multicenter, open-label onderzoek (*TKT034*) werd bepaald of patiënten die in de voorafgaande 30 maanden met imiglucerase waren behandeld veilig konden overstappen naar een behandeling met velaglucerase alfa.⁹ Na 12 maanden was de hemoglobineconcentratie t.o.v. de uitgangswaarde niet significant veranderd (-0,1 g/dl; 90% BI: -0,3 tot 0,1) door behandeling met velaglucerase alfa. Wat betreft de andere uitkomstmaten was er geen klinische relevante verslechtering of verbetering. Dus patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die behandeld worden met imiglucerase konden overschakelen naar velaglucerase alfa met dezelfde dosering en frequentie zonder aanwijzingen voor verlies van de effectiviteit.¹⁴

Discussie.

De EMA vond het acceptabel dat bij deze patiëntenpopulatie geen placebogecontroleerde studie werd opgezet.⁶

Twintig van de 94 patiënten (21%) die tijdens klinisch onderzoek velaglucerase alfa kregen toegediend, waren 4 tot en met 17 jaar oud. Het aantal geëvalueerde pediatrie patiënten was dus klein. Op basis van de beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsprofielen lijkt de effectiviteit van velaglucerase alfa vergelijkbaar tussen pediatrie en volwassen patiënten.¹⁴

In het direct vergelijkende onderzoek waren de secundaire uitkomstmaten niet normaal verdeeld. In de analyses (linear mixed model) is hier geen rekening meegehouden. Mogelijk dat de resultaten van de secundaire uitkomstmaat dus gebiased zijn. Uit de responder-analyse blijkt wel dat het middel effectief is m.b.t. verbeteringen op de secundaire uitkomstmaten. Daarnaast waren er tussen de twee studie-armen verschillen in leeftijd. Omdat hiervoor niet in de analyses werd gecorrigeerd, kunnen de resultaten gebiased zijn. Waarschijnlijk heeft dit echter geen groot effect gehad op de resultaten, omdat de gunstige effecten vergelijkbaar lijken tussen pediatrie en volwassen patiënten.¹⁴

Na een behandeling van 8 jaar werd met imiglucerase 60 E/kg een normale botmineraaldichtheid bereikt.¹⁵ In een open-label studie met langere follow-up (max. 5,8 jaar) zijn ook positieve effecten van velaglucerase alfa op de botmineraaldichtheid gevonden.¹¹

Conclusie.

In één klein en direct vergelijkend klinisch onderzoek is aangetoond dat de effectiviteit van velaglucerase alfa niet inferieur was aan die van imiglucerase wat betreft de uitkomstmaten hemoglobineconcentratie, aantal bloedplaatjes, levervolume en miltvolume. Resultaten van twee andere klinische studies ondersteunen de conclusie dat velaglucerase alfa effectief is bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

3b1 Ongunstige effecten van velaglucerase alfa¹⁴

In totaal werden 94 patiënten in 5 klinische studies behandeld met velaglucerase alfa (in doseringen die varieerde tussen 15 en 60 E/kg). Veertig van de 94 patiënten waren geswitcht van imiglucerase naar velaglucerase alfa. De meest waargenomen ongunstige effecten waren infusiegerelateerde reacties en de meest waargenomen bijbehorende symptomen waren: hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, hypertensie, misselijkheid, vermoeidheid/asthenie en pyrexie. De meeste infusiegerelateerde reacties traden op gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling. Over het algemeen waren de ongunstige effecten mild tot matig van ernst. De meest ernstige bijwerkingen bij patiënten in klinisch onderzoek waren overgevoeligheidsreacties. Verder was het enige ongunstige effect dat leidde tot een onderbreking van de behandeling een infusiegerelateerde reactie. In de klinische studies ontwikkelde geen van de 94 patiënten IgG-antistoffen tegen velaglucerase alfa.

In de open-label onderzoeken (*HGT-GCB-058¹⁰* en *HGT-GCB-044¹¹*) melden 59% van de patiënten een ongunstig effect en 34% van de gebeurtenissen werd geclassificeerd als gerelateerd aan de behandeling met velaglucerase alfa. Het veiligheidsprofiel komt overeen met die gerapporteerd in de klinische studies.

In totaal stopte 1% van de patiënten met de behandeling vanwege ongunstig effecten van de behandeling.

Tabel 4. Ongunstige effecten van velaglucerase alfa en imiglucerase

	<i>velaglucerase alfa</i>	<i>imiglucerase</i>
Zeer vaak of vaak (≥1%)	overgevoeligheidsreactie, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, hypertensie, hypotensie, roodheid van het gezicht, buikpijn, misselijkheid, huiduitslag, urticaria, botpijn, artralgie, rugpijn, infusiegerelateerde reacties, asthenie/vermoeidheid, pyrexie, geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, positief voor neutraliserende antistoffen.	overgevoeligheidsreacties, dyspneu, hoest, urticaria/angio-oedeem, pruritus, huiduitslag.
Ernstig	overgevoeligheidsreacties	overgevoeligheidsreacties, anafylactoïde reacties

3b2 Ongunstige effecten van imiglucerase¹⁵

Over het algemeen komt het veiligheidsprofiel van imiglucerase overeen met dat van velaglucerase alfa. Bij 1-10% van de patiënten komen overgevoeligheidsreacties, zoals jeuk, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hoest voor. Bij minder dan 1% van de patiënten komen symptomen van infusiegerelateerde reacties, zoals hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, misselijkheid, vermoeidheid en koorts voor. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat tijdens het eerste jaar van behandeling met imiglucerase ongeveer 15% van de behandelde patiënten IgG-antistoffen tegen imiglucerase vormt. Het lijkt erop dat dit vooral tijdens de eerste zes maanden van de behandeling plaats vindt. Na 12 maanden worden zelden antistoffen tegen imiglucerase gevormd.

Discussie.

In de direct vergelijkende studie die onvoldoende gepowered was om verschillen in bijwerkingen te kunnen detecteren, meldde 8 van de 17 patiënten (47%) in de velaglucerase alfa-arm en 6 van de 17 patiënten (35%) in de imiglucerase-arm een ongunstig effect.⁷ In beide armen werden infusiegerelateerde bijwerkingen het vaakst gemeld (5 patiënten in de velaglucerase alfa-arm en 4 patiënten in de imiglucerase-arm).

Het ontwikkelen van IgG-antistoffen kan resulteren in een verminderde respons op de behandeling en verhoogde kans op behandeling gerelateerde reacties. Op basis van een indirecte vergelijking lijkt de vorming van antistoffen numeriek hoger te zijn bij de met imiglucerase behandelde patiënten t.o.v. de velaglucerase alfa behandelde patiënten (4 versus 0 patiënten). Echter, door het ontbreken van direct vergelijkende studie van voldoende omvang, is er onvoldoende bewijs om definitieve conclusies te kunnen trekken.

Conclusie.

Vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met velaglucerase alfa zijn infusiegerelateerde reacties, gekenmerkt door hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, hypertensie, misselijkheid, vermoeidheid/asthenie en pyrexie. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van velaglucerase alfa vergelijkbaar met dat van imiglucerase. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met velaglucerase alfa en vergeleken behandeling

	<i>velaglucerase alfa</i>	<i>imiglucerase</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X

Conclusie.

De ervaring met velaglucerase alfa is beperkt en die met imiglucerase is ruim.

3c2 Toepasbaarheid^{14,15}

Specifieke groepen: Zwangere patiënten kunnen tijdens de zwangerschap en kraamperiode een periode van verhoogde ziekteactiviteit ervaren. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van velaglucerase alfa en imiglucerase bij zwangere vrouwen, maar het lijkt er op dat starten of continueren van de behandeling

tijdens de zwangerschap voordelen biedt. Bij iedere zwangerschap dient men de risico's en voordelen tegen elkaar af te wegen en is zorgvuldige monitoring noodzakelijk. Het is verder onbekend of velaglucerase alfa en imiglucerase in de moedermelk worden uitgescheiden en daarom is voorzichtigheid geboden bij vrouwen die borstvoeding geven.

Interacties: Er zijn geen onderzoeken naar interacties met velaglucerase alfa of imiglucerase uitgevoerd.

Waarschuwingen en voorzorgen: Zoals bij alle intraveneuze geneesmiddelen die eiwitten bevatten, zijn overgevoeligheidsreacties mogelijk. Patiënten die in het verleden symptomen van overgevoeligheid hebben vertoond bij andere enzymvervangings therapie is bij de toediening extra voorzichtigheid geboden. Verder dient er geschikte medische ondersteuning voorhanden te zijn wanneer de middelen worden toegediend. Als er een ernstige reactie optreedt, dient men de huidige medische standaardmaatregelen voor een spoedeisende behandeling in acht te nemen. Verder kunnen bij beide middelen infusiegerelateerde reacties plaats vinden. Deze reacties kunnen behandeld worden door de infusiesnelheid te vertragen, behandeling met geneesmiddelen zoals antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroiden te starten en/of de behandeling te onderbreken gevolgd door een herstart met een langere infusietijd. Bij (vermoeden van) overgevoeligheidsreacties of verminderde respons op de behandeling dienen patiënten te worden getest op de aanwezigheid van antistoffen.

Conclusie.

Velaglucerase alfa is even breed toepasbaar als imiglucerase.

3c3 Gebruiksgemak^{14,15}

Tabel 7. Gebruiksgemak velaglucerase alfa en vergeleken behandeling

	<i>velaglucerase alfa</i>	<i>imiglucerase</i>
toedieningswijze	intraveneus	intraveneus
toedieningsfrequentie	een keer per twee weken	een keer per twee weken

Discussie.

Beide middelen kunnen thuis onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend. Dit kan echter uitsluitend worden overwogen bij patiënten die minstens drie infusies met velaglucerase alfa hebben gekregen die goed werden verdragen en patiënten die enkele maanden infusies met imiglucerase hebben gekregen die goed werden verdragen.

Conclusie.

Het gebruiksgemak van velaglucerase alfa is vergelijkbaar met dat van imiglucerase.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Velaglucerase alfa is een weesgeneesmiddel voor een relatief klein aantal patiënten. In één klein en direct vergelijkend klinisch onderzoek is aangetoond dat de effectiviteit van velaglucerase alfa niet inferieur was aan die van imiglucerase wat betreft de uitkomstmaten hemoglobineconcentratie, aantal bloedplaatjes, levervolume en miltvolume. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van velaglucerase alfa vergelijkbaar met dat van imiglucerase.

Bij gebruik als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 heeft velaglucerase alfa een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van imiglucerase.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

"Velaglucerase alfa heeft in de direct vergelijkende studie HGT-GCB-039 laten zien niet inferieur te zijn aan imiglucerase. Velaglucerase alfa heeft een goed veiligheidsprofiel en er zijn geen significante verschillen in veiligheid tussen velaglucerase alfa en imiglucerase. Afgezien van de aPTT-verlenging zijn er in klinische studies met velaglucerase alfa geen onverwachte zaken met betrekking te de veiligheid geïdentificeerd. Zowel de korte als lange termijn gegevens ondersteunen de conclusie dat velaglucerase alfa goed gecontroleerd wordt en veilig in de thuissituatie toegediend kan worden. Het risicobaten profiel

is door de EMA dan ook als gunstig beoordeeld, hetgeen ondersteund wordt met de analyses in het beoordelingsrapport van de CHMP.

Velaglucerase alfa en imiglucerase hebben een gelijke therapeutische waarde.”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

In één klein en direct vergelijkend klinisch onderzoek is aangetoond dat de effectiviteit van velaglucerase alfa niet inferieur was aan die van imiglucerase wat betreft de uitkomstmaten hemoglobineconcentratie, aantal bloedplaatjes, levervolume en miltvolume. Resultaten van twee andere klinische studies ondersteunen de conclusie dat velaglucerase alfa effectief is bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van velaglucerase alfa vergelijkbaar met dat van imiglucerase. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst. Op basis van de beschikbare gegevens is de effectiviteit van velaglucerase alfa vergelijkbaar met die van imiglucerase.

5. Literatuur

Zie pagina 11.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2014.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten:

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)		
	<i>velaglucerase alfa</i>	<i>imiglucerase</i>
prijs (excl. BTW)*	€939,75 (200 E; per stuk)	€939,75 (200 E; per stuk)
	€1879,50 (400 E; per stuk)	€1879,50 (400 E; per stuk)
kosten per 28 dagen (voor persoon met gemiddeld gewicht van 70 kg en 60 E/kg eens per twee weken (= 300 E/dag))	€39469,50	€39469,50

*Bron: Z-index.

FK-advies:

De effectiviteit van velaglucerase alfa is vergelijkbaar met die van imiglucerase. De Commissie adviseert velaglucerase alfa voor te schrijven bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 op basis van een behandelingsprotocol, gezien de moeilijke indicatiestelling en de onduidelijkheid over de optimale dosering en de effectiviteit. Het eerste voorschrift dient te geschieden door een gespecialiseerde arts verbonden aan een academisch ziekenhuis.

Literatuur

- ¹ Genzyme. Diagnoseplatform. 2013. Geraadpleegd in april 2014 via: <http://www.diagnoseplatform.nl/Algemeen/Gaucher/Algemeen-ziektebeeld.aspx>.
- ² Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
- ³ Pastores G. Management of patients with Gaucher's disease: Clinical perspectives. *Eur J Intern Med* 2006; 17 Suppl: S9-S12.
- ⁴ European Medicine Agency. SmPC miglustat (Zavesca). London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁵ Zorginstituut Nederland. GIP databank. 2014. Geraadpleegd in april 2014 via: <http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&geg=gebr&item=A16AB>.
- ⁶ European Medicine Agency. Assessment report for VPRIV. London, 2010. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁷ Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2013; 88: 179-84.
- ⁸ Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol* 2013; 88: 166-71.
- ⁹ Zimran A, Pastores GM, Tytki-Szymanska A, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol* 2013; 88: 172-8.
- ¹⁰ Cohn GM en Shire Inc. Clinical Study Report: HCG-GCB-058. Niet publiekelijk beschikbaar.
- ¹¹ Goyal S en Shire Inc. Clinical Study Report: HCG-GCB-044. Niet publiekelijk beschikbaar.
- ¹² Elstein D, Cohn GM, Wang N, et al. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46:119-23.
- ¹³ Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010; 115: 4651-6.
- ¹⁴ European Medicine Agency. SmPC velaglucerase alfa (VPRIV). London, 2010. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁵ European Medicine Agency. SmPC imiglucerase (Cerezyme). London, 2007. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergadering

Product: Vpriv®

Besproken op: 26 mei 2014

Eerste bespreking

26 mei 2014

velaglucerase (Vpriv®; 1A)

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Velaglucerase alfa is een weesgeneesmiddel dat geregistreerd is voor gebruik als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met imiglucerase (eveneens enzym (beta-glucocerebrosidase) vervangende therapie).

Door leveringsproblemen van imiglucerase, is velaglucerase alfa in 2010 versneld toegelaten door de EMA. Het heeft toen ook een vergoedingsstatus, als experimenteel product, gekregen. Hierbij is afgesproken dat, zodra imiglucerase weer in voldoende mate beschikbaar zou zijn, de fabrikant een vergoedingsaanvraag zou indienen.

Discussie

De WAR kan zich vinden in het rapport en het concept-oordeel.

Besluit

Het concept-oordeel van de WAR luidt dat velaglucerase alfa een weesgeneesmiddel is voor een relatief klein aantal patiënten. In een klein en direct vergelijkend klinisch onderzoek is aangetoond dat de effectiviteit van velaglucerase alfa niet inferieur was aan die van imiglucerase. Bij gebruik als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 heeft velaglucerase alfa een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van imiglucerase.