



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

0530.2016110735

Datum 12 september 2016
Betreft GVS rapport 16/15 eliglustat (Cerdelga®)

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

2016110735

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 7 maart 2016 (CIBG-16-01790) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of eliglustat (Cerdelga®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Eliglustat is geregistreerd voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher (type 1) die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn. Het is beschikbaar als capsule, welke 84,4 mg eliglustat (als tartraat) bevat.

Voor CYP2D6 intermediaire metaboliseerders en extensieve metaboliseerders is de aanbevolen dosering 1 capsule eliglustat tweemaal per dag, voor trage metaboliseerders 1 capsule eenmaal per dag.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de geldende criteria is eliglustat niet onderling vervangbaar met de enzymvervangingstherapieën imiglucerase en velaglucerase alfa, die eveneens bij de ziekte van Gaucher worden toegepast, op basis van een verschil in toedieningsweg. Eliglustat is eveneens niet onderling vervangbaar met miglustat, omdat geen sprake is van een gelijksoortig indicatiegebied.

Op grond van bovenstaande kan eliglustat (Cerdelga®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of eliglustat in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type1 (GD1) eliglustat een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van enzymvervangingstherapie (ERT). Dit geldt voor zowel therapienaïeve patiënten als patiënten die reeds behandeld worden met een ERT.

Budget impact analyse

Rekening houdend met de marktpenetratie, de verdeling van type metaboliseerders en andere aannames zal opname op lijst 1B van het GVS van eliglustat (Cerdelga®) bij lange termijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 gepaard gaan met meerkosten voor het farmaciebudget. De totale meerkosten worden door het Zorginstituut geschat op €2,5 miljoen. Hierbij bestaat grote onzekerheid over het aantal patiënten dat van een van de twee enzymvervangingstherapieën (ERT) zal overstappen op eliglustat.

Kostenutiliteitsanalyse

De kostenutiliteitsanalyse van eliglustat bij de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 is van voldoende methodologische kwaliteit. De aanvrager rapporteert dat eliglustat ten opzichte van ERT kostenbesparend is, dat wil zeggen lagere totale kosten bij gelijke effectiviteit. Het Zorginstituut is echter van mening dat eliglustat meerkosten geeft. Het Zorginstituut is namelijk van oordeel dat voor de dosering van ERT de gemiddelde dosering die in Nederland wordt toegepast moet worden aangehouden (=gem. 25 IU/kg lichaamsgewicht).

Advies

Eliglustat (Cerdelga®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Hiermee komt het in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

Uitgangspunt bij opname van eliglustat op bijlage 1B in het GVS moet zijn dat er geen sprake is van meerkosten ten opzichte van ERT (imiglucerase en velaglucerase alfa). Er is immers sprake van een therapeutisch gelijke waarde. Echter, omdat er sprake is van meerkosten zowel ten laste van het farmaciebudget (budget impact analyse) als vanuit het maatschappelijk perspectief (kostenutiliteitsanalyse), adviseren wij u om eliglustat niet op te nemen in het GVS onder deze prijsstelling. Opname is alleen mogelijk, indien de fabrikant de prijs van eliglustat zodanig verlaagd dat er geen sprake is van meerkosten ten opzichte van de gemiddelde dosering ERT die in Nederland wordt toegepast.

Indien door aanpassing van de prijs of door andere maatregelen niet langer sprake is van meerkosten en daardoor opname op bijlage 1B alsnog mogelijk wordt, adviseren wij u om eliglustat onder dezelfde bijlage 2 voorwaarde op te nemen als de enzymvervangingstherapie.

Hoogachtend,

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



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 16/15 eliglustat (Cerdelga®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 22 augustus 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015069891
Volgnummer	2016083393
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, secretaris Commissie Geneesmiddelen +31 (0)20 797 85 23
Auteur	mw. A. Link
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Eliglustat (Cerdelga®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling budget impact analyse—9
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 7 maart 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel eliglustat (Cerdelga®).

1.1 **Eliglustat (Cerdelga®)**

Samenstelling

Elke capsule bevat 84,4 mg eliglustat (als tartraat). Daarnaast bevat elke capsule 106 mg lactose. ¹

Geregistreerde indicatie

Eliglustat is geïndiceerd voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher (type 1) die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn. ¹

Dosering

De aanbevolen dosering bedraagt 84 mg eliglustat tweemaal daags voor CYP2D6 intermediaire metaboliseerders en extensieve metaboliseerders. De aanbevolen dosis bedraagt 84 mg eliglustat eenmaal daags voor CYP2d6 trage metaboliseerders. ¹

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

De fabrikant van eliglustat (Cerdelga®) stelt dat eliglustat niet onderling vervangbaar is met imiglucerase, velaglucerase alfa en miglustat. Om die reden is de fabrikant van mening dat eliglustat opgenomen zou moeten worden op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. ¹

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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.

Er zijn drie geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'ziekte van Gaucher type 1', namelijk imiglucerase, velaglucerase alfa en miglustat. Imiglucerase en velaglucerase alfa zijn opgenomen in het GVS cluster 0A16ABBP V en miglustat is opgenomen op bijlage 1B. Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt enzymvervangende therapie in aanmerking, te weten imiglucerase en velaglucerase alfa. Miglustat komt niet in aanmerking voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid omdat het alleen is geregistreerd voor behandeling van een subgroep van patiënten, namelijk die ongeschikt zijn voor een enzymvervangende therapie.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1

Gelijksoortig indicatiegebied

Eliglustat, imiglucerase en velaglucerase alfa zijn allen geregistreerd als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 (GD1-patiënten).^{2,3} Imiglucerase is daarnaast ook geregistreerd voor patiënten met de ziekte van Gaucher type 3 waarbij sprake is van ernstige niet-neurologische ziekteverschijnselen. Type 1 komt frequenter voor dan type 3. De drie middelen zijn dus alle geregistreerd voor de hoofdindicatie.

Conclusie: Eliglustat, imiglucerase en velaglucerase alfa kennen een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2

Gelijke toedieningsweg

Eliglustat wordt oraal toegediend. Imiglucerase en velaglucerase alfa worden intraveneus toegediend.^{1,2,3}**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**

Conclusie: Eliglustat heeft geen gelijke toedieningsweg als imiglucerase en velaglucerase alfa.

2.1.3

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Eliglustat is alleen bestemd voor volwassenen. Imiglucerase en velaglucerase alfa zijn bestemd voor zowel kinderen als volwassenen.^{1,2,3}**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.** Er is echter geen sprake van een specifieke toedieningsvorm voor kinderen.

Conclusie: Eliglustat, imiglucerase en velaglucerase alfa zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van eliglustat ten opzichte van de standaardbehandeling namelijk imiglucerase en velaglucerase alfa.

Gunstige effecten

We hebben bij de beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten onderscheid gemaakt tussen GD1-patiënten die reeds behandeld worden met een

enzymvervangings therapie (ERT) imiglucerase of velaglucerase alfa (overstappers) en GD1-patiënten die nog niet behandeld worden (therapienaïeve patiënten). Op basis van het ziektebeeld en de scopingsbijeenkomst heeft het Zorginstituut ervoor gekozen de volgende vier uitkomstmaten als cruciaal te bestempelen: mortaliteit, miltvolume, kwaliteit van leven en aantal botcomplicaties.

Overstap GD1-patiënten

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat er bewijs van middelmatige (uitkomstmaten kwaliteit van leven en botcomplicaties) tot hoge kwaliteit (miltvolume) is dat eliglustat een vergelijkbare effectiviteit kent als ERT bij volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met ERT. Echter, deze conclusies zijn gebaseerd op resultaten van één studie. Daarnaast ontbreekt de informatie over het effect van eliglustat op de langere termijn zoals de invloed op mortaliteit. Gezien de duur van de studie en de inclusie van patiënten met een relatief milde vorm van de ziekte is een effect op mortaliteit als eindpunt ook niet haalbaar. Langetermijneffecten en gegevens over de effecten bij ernstige vormen van de ziekte van Gaucher (type 1) zijn nog niet beschikbaar. Alles afwegende hebben we dan ook een redelijk vertrouwen dat eliglustat en ERT een vergelijkbare effectiviteit hebben bij GD1-patiënten die reeds behandeld worden met ERT (overstappers).

Therapienaïeve GD1-patiënten

Omdat een directe vergelijking tussen eliglustat en een ERT bij terapienaïeve patiënten niet beschikbaar is en ook een indirecte vergelijking (placebo dan wel voor- en nameting) niet mogelijk is, is de conclusie dat de gevonden onderbouwing van lage kwaliteit is. Ons vertrouwen is dan ook beperkt dat eliglustat bij terapienaïeve GD1-patiënten tot dezelfde resultaten leidt als een ERT. Doordat de gevonden indirecte gegevens allen dezelfde kant op wijzen, achten wij het echter voldoende onderbouwd om net als de EMA te spreken van een vergelijkbare effectiviteit tussen eliglustat en ERT bij terapienaïeve patiënten. Het expertisecentrum geeft aan dat omdat de studies vooral patiënten met een milde vorm omvatten het van belang is om patiënten met een ernstigere vorm van de ziekte extra te monitoren als er een voorkeur bestaat voor eliglustat.

Dus de gunstige effecten van eliglustat komen overeen met die van ERT.

Ongunstige effecten

Het bijwerkingenprofiel van eliglustat verschilt weliswaar met dat van de ERT's. Echter, we vinden deze niet van doorslaggevende aard om te spreken van een relevant verschil tussen eliglustat en de ERT's voor wat betreft de ongunstige effecten.

Conclusie: er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen eliglustat en ERT.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Eliglustat (Cerdelga®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen imiglucerase, velaglucerase alfa in het GVS cluster 0A16ABBP V, vanwege een verschil in toedieningsweg.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan eliglustat (Cerdelga®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of eliglustat in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Conclusie: Het Zorginstituut komt na weging van de gunstige en ongunstige effecten tot de conclusie dat eliglustat een gelijke therapeutische waarde kent in vergelijking met ERT bij volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met een ERT. Alles afwegende is het bewijs hiervoor van middelmatige kwaliteit, waardoor we een redelijk vertrouwen hebben in deze conclusie.

In geval van therapienaïeve GD1-patiënten komen we na weging van alle argumenten, net als de EMA, ook bij volwassen therapienaïeve patiënten tot de conclusie dat er sprake is van een therapeutische gelijke waarde tussen eliglustat en ERT. Het bewijs hiervoor is, doordat al het bewijs zeer indirect is verkregen, van lage kwaliteit. We hebben dan ook beperkt vertrouwen in het gevonden effect dat eliglustat vergelijkbaar is met ERT. Bij patiënten waarbij eliglustat niet tot het gewenste effect leidt, dient overstappen naar een ERT of andere alternatieve behandeling overwogen te worden.

Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport van eliglustat dat is bijgevoegd.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie: Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kostenutiliteitsanalyse van eliglustat bij de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn van voldoende methodologische kwaliteit is. Echter hierbij wordt wel de kanttekening gemaakt dat het Zorginstituut van mening is dat voor de dosering van ERT de gemiddelde in Nederland toegepaste dosering moet worden gebruikt.

3.3 Beoordeling budget impact analyse

Conclusie: Rekening houdend met de marktpenetratie, de verdeling van type metaboliseerders en andere aannames zal opname op lijst 1B van het GVS van eliglustat (Cerdelga®) bij lange termijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 gepaard gaan met totale meerkosten van €2,5 miljoen (schatting Zorginstituut Nederland) tot en met besparingen van €3 miljoen (schatting aanvrager) afhankelijk van de dosering van ERT. Het expertisecentrum geeft aan dat het scenario dat leidt tot meerkosten van €2,5 miljoen het meest reëel is. Hierbij bestaat grote onzekerheid over het aantal patiënten dat van een van de twee enzymvervangingstherapieën (ERT) zal overstappen op eliglustat.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

In principe komt eliglustat (Cerdelga®) in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B, omdat er sprake is van een therapeutische gelijke waarde met imiglucerase en velaglucerase alfa. De farmaco-economische analyse is voldoende onderbouwd, maar er zijn wel meerkosten. Deze meerkosten zijn zowel ten laste van het farmaciebudget (budget impact analyse) als vanuit het maatschappelijk perspectief (kosteneffectiviteitsanalyse).

4 Conclusie plaatsing in GVS

Eliglustat (Cerdelga®) is niet onderling vervangbaar met imiglucerase, velaglucerase alfa of miglustat. Om die reden komt eliglustat in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. De farmaco-economische analyse is van voldoende kwaliteit, maar wel met de kanttekening dat het Zorginstituut van mening is dat voor de dosering van ERT de gemiddelde in Nederland toegepaste dosering moet worden gebruikt.

Uitgaande van de gemiddelde dosering van ERT die in Nederland wordt toegepast gaat opname van eliglustat in het GVS naar verwachting gepaard met totale meerkosten van €2,5 miljoen. Deze meerkosten zijn zowel ten laste van het farmaciebudget (budget impact analyse) als vanuit het maatschappelijk perspectief (kosteneffectiviteitsanalyse).

5 Literatuur

¹ SMPC eliglustat http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003724/WC500182387.pdf

² SMPC imiglucerase http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000157/WC500024112.pdf

³ SMPC velaglucerase alfa http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001249/WC500096382.pdf



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport eliglustat (Cerdelga®) bij de behandeling van de ziekte van Gaucher (type1)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 22 augustus 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015069891
Volgnummer	2016046928
Contactpersoon	Mevr. J.E. de Boer, secretaris Commissie Geneesmiddelen +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	mw. A. Link
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13

2.1 Zoekstrategie 13

2.2 Databases & websites 13

2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Gunstige effecten 15

3.3 Ongunstige effecten 28

3.4 Eindconclusie therapeutische waarde 29

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 31

4.1 Oud advies 31

4.2 Nieuw advies 31

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 34

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 35

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van eliglustat bij de behandeling van ziekte van Gaucher type1 (GD1). Eliglustat is daarbij vergeleken met imiglucerase (enzymvervangings therapie) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type1 (GD1) eliglustat een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van enzymvervangings therapie (ERT).

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van eliglustat.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 augustus 2016 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

De ziekte van Gaucher is een autosomale recessieve aandoening die ontstaat als gevolg van een verminderde activiteit van het lysosomale enzym glucocerebrosidase. Hierdoor ontstaat accumulatie van het glycosfingolipide glucosylceramide, ook wel glucocerebroside genoemd, in de lysosomen van macrofagen¹ met als gevolg dat schuimcellen (zogenaamde 'Gaucher-cellen') worden gevormd. De Gaucher-cellen worden vooral aangetroffen in het beenmerg en de organen in de buik (lever, milt en soms de longen, nieren en het darmkanaal) wat aanleiding geeft tot een uitgebreid scala aan klinische symptomen.

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.

1.1.2 *Symptomen*

De aanwezigheid van grote hoeveelheden Gaucher cellen in de milt leidt tot matige tot ernstige miltvergroting (splenomegalie). Er is een directe relatie tussen de grootte van de milt en de toegenomen afbraak van rode bloedcellen en bloedplaatjes, leidend tot anemie (bloedarmoede) en verhoogde bloedingsneiging. Een verlaging van witte bloedcellen komt eveneens voor, maar een verhoogd infectierisico is bij patiënten met de ziekte van Gaucher niet vastgesteld. Gaucher cellen in de lever leiden initieel niet tot verminderde functie van de lever. In ernstige gevallen, met name na verwijdering van de milt, kan leverfibrose en –cirrose ontstaan.

Vaak zijn afwijkingen van het skelet de meest invaliderende kenmerken van de ziekte van Gaucher. Deze afwijkingen bestaan uit infiltratie van het beenmerg, osteonecrose (afsterven van botweefsel), botpijn/botcrisis (aanvallen van hevige botpijn), osteopenie (tekort aan bot) en osteoporose.

Bij ernstige vormen van de ziekte van Gaucher type 1 kunnen longafwijkingen, leverziekte of renale betrokkenheid voorkomen. Lange termijn complicaties en geassocieerde aandoeningen zijn een verhoogde kans op bepaalde vormen van kanker (met name multipel myeloom en hepatocellulair carcinoom), perifere neuropathie en de ziekte van Parkinson.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

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}. In de Nederlandse praktijk wordt de meerderheid van de patiënten gediagnosticeerd op de volwassen leeftijd.^a

1.1.4 *Ernst*

De ziekte van Gaucher type 1 heeft een heterogeen ziektebeeld. De ernst van de ziekte én het effect op de kwaliteit van leven kan dus per patiënt verschillen. Sommige patiënten hebben splenomegalie en hepatomegalie zonder botafwijkingen. 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 Patiënten die een splenectomie hebben ondergaan, hebben een verhoogd risico op pulmonale hypertensie. Patiënten waarbij de milt werd verwijderd overleden 13,2 jaar eerder dan de referentiepopulatie.³ Hierbij wordt niet aangegeven of dit komt door de verwijdering van de milt en ook de reden van de miltverwijdering ontbreekt. De kwaliteit van leven (SF-36) domeinen waarop onbehandelde Gaucher-patiënten lager scoren dan met een vergelijkbare gezonde populatie zijn fysiek functioneren, pijn aan het lichaam en algemene gezondheid en vitaliteit. Ook behandelde Gaucher-patiënten scoorden nog steeds lager dan volwassen patiënten in de algemene populatie.⁴ Bij GD1-patiënten die symptomen hadden van betrokkenheid van het skelet, waren kwaliteit van leven scores significant lager in vergelijking met een algemene populatie. Na behandeling met imiglucerase, een enzymvervangings therapie, gedurende 48 maanden waren de gemiddelde scores gestegen naar normale waarden.³

^a Het expertisecentrum heeft dit in zijn reactie op het conceptrapport aangegeven.

Uit het internationale Gaucher register (ICGG Gaucher Registry) is gebleken dat van de 2876 GD1-patiënten er sinds de start van het register in september 2006 102 (3,5%) zijn overleden. De mediane leeftijd waarop de GD1-patiënten zijn overleden was 61 jaar. Van deze 102 patiënten werden er 92 (90%) behandeld met enzymvervangings therapie (ERT) met een mediane behandelduur van 5.4 jaar. De geschatte levensverwachting bij geboorte was voor GD1-patiënten 8.9 jaar korter dan de gematchte referentiepopulatie (Verenigde Staten) (68,2 jaar versus 77,1 jaar).

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Op dit moment zijn er drie behandelmogelijkheden voor de ziekte van Gaucher. Imiglucerase (Cerezyme®) en velaglucerase alfa (VPRIV®) zijn enzymvervangings therapieën (ERT). Daarnaast bestaat er nog een substraatreductietherapie (SRT), genaamd miglustat (Zavesca®). Miglustat is een tweedelijnsbehandeling en is alleen geïndiceerd bij patiënten die ongeschikt zijn voor behandeling met ERT. Imiglucerase is sinds 1997 toegelaten tot de markt en velaglucerase alfa sinds 2010. Het aantal behandelde patiënten met imiglucerase, miglustat en velaglucerase in Nederland was in 2014 respectievelijk 48, 14 en 16 patiënten.

1.1.6 *Eliglustat (Cerdelga®)*

Cerdelga betreft een capsule die 84,4 mg eliglustat bevat (als tartraat) en dient oraal te worden ingenomen. Eliglustat betreft een levenslange behandeling.

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Eliglustat is geïndiceerd voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 (GD1) die CYP2D6 trage metaboliseerders (poor metabolisers, PM's), intermediaire metaboliseerders (IM) of extensieve metaboliseerders (EM) zijn.⁵

1.1.6.2 Dosering

De aanbevolen dosering bedraagt 84 mg eliglustat oraal tweemaal daags voor CYP2D6 intermediaire metaboliseerders (IM's) en extensieve metaboliseerders (EM's). De aanbevolen dosering bedraagt 84 mg eliglustat oraal eenmaal daags voor CYP2D6 trage metaboliseerders (PM's).⁵

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Eliglustat is een krachtige en specifieke remmer van glucosylceramidesynthase en fungeert als substraatreductietherapie (SRT) voor GD1. Met behulp van SRT moet de synthesesnelheid van het belangrijke substraat glucosylceramide (GL-1) worden verlaagd zodat die overeenstemt met de verstoorde katabolismesnelheid bij patiënten met GD1. Daardoor wordt voorkomen dat glucosylceramide zich ophoopt en worden klinische verschijnselen verlicht.⁵

1.1.6.4 Bijzonderheden

Eliglustat heeft van de EMA de status weesgeneesmiddel gekregen. Zoals opgenomen in het rapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' beoordelen we de effectiviteit van interventies met behulp van de GRADE-methodiek. GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. In 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' hebben we ook opgenomen dat we ons bij beoordelingen van weesgeneesmiddelen in principes alleen richten op de gunstige en ongunstige effecten. De paragrafen ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak nemen wij daarom alleen mee indien deze relevant zijn voor onze eindconclusie. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak hebben alleen een

doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van eliglustat (Cerdelga®) bij de ziekte van Gaucher type 1 (GD1) vergeleken met imiglucerase of velaglucerase alfa (enzymvervangingstherapieën)?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Eliglustat is geïndiceerd voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 (GD1) die CYP2D6 trage metaboliseerders (poor metabolisers, PM's), intermediaire metaboliseerders (IM) of extensieve metaboliseerders (EM) zijn. Het expertisecentrum heeft aangegeven dat eliglustat naar verwachting als switch van ERT zal worden ingezet met een verbetering van het gebruiksgemak als voordeel (verder: overstap GD1-patiënten). Daarnaast zal eliglustat een plaats in de behandeling krijgen bij niet eerder behandelde GD1-patiënten (therapienaïeve GD1-patiënten). Omdat de uitgangswaarden van deze patiëntengroepen verschillend zullen zijn (de ene groep ondergaat immers al een effectieve behandeling en de ander wordt nog niet behandeld) en het daardoor niet mogelijk is om gegevens te poolen hebben we besloten deze groepen apart te bespreken.

1.2.3 Interventie

De interventie betreft eliglustat. De aanbevolen dosis bedraagt 84 mg eliglustat tweemaal daags voor CYP2D6 intermediaire metaboliseerders (IMs) en extensieve metaboliseerders (EMs). De aanbevolen dosis bedraagt 84 mg eliglustat eenmaal daags voor CYP2D6 trage metaboliseerders (PMs).

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Eén van de enzymvervangingstherapieën, imiglucerase (Cerezyme®) of velaglucerase alfa (VPRIV®). Deze middelen kennen een intraveneuze toediening. Het is bekend dat de dosering van imiglucerase geïndividualiseerd wordt. De arts bepaalt de dosering op basis van de ernst van de symptomen en andere factoren. De door de fabrikant aanbevolen dosering is 60 eenheden/kg lichaamsgewicht, eenmaal per twee weken. In Nederland wordt gemiddeld een lagere dosering toegediend dan de geregistreerde dosering, namelijk 25 eenheden per kilogram lichaamsgewicht per infusie eenmaal per 2 weken (variërend van 15-60 U/kg per twee weken).

1.2.5 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 EPAR heeft de EMA bij zijn beoordeling voor markttoelating de volgende uitkomstmaten betrokken:

- Miltvolume;
- Het aantal patiënten dat een betekenisvolle reactie op eliglustat liet zien, gedefinieerd als objectieve verbetering in twee of meer van de drie hoofd uitkomstmaten:
 - verhoging hemoglobine level ≥ 0.5 g/dL,
 - verhoging aantal bloedplaatjes $\geq 15\%$,
 - afname van volume van de milt $\geq 15\%$ in multiples of normal (MN) na 52 weken bij waarden die abnormaal waren bij de start van het onderzoek.
- Percentage patiënten dat stabiel bleef na switchen van ERT naar eliglustat na

52 weken. De criteria voor het stabiel blijven waren: stabiel blijven in alle vier domeinen van een samengestelde uitkomstmaat:

- hemoglobine level mag niet afnemen met ≥ 0.5 g/dL in vergelijking met baseline;
- aantal bloedplaatjes mag niet dalen met meer dan 25% in vergelijking met baseline;
- volume van de milt (MN) mag niet toenemen met meer dan 25% in vergelijking met baseline (bij patiënten waarbij de milt niet is verwijderd);
- volume van de lever (MN) mag niet toenemen met meer dan 20% in vergelijking met baseline.

Tijdens de scopingsbijeenkomst hebben partijen niet aangegeven welke uitkomstmaat zij als cruciaal zien. De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat de gebruikte werkzaamheidsuitkomstmaten die in de studies zijn gebruikt historisch gezien duidelijk correleren met verbeteringen in symptomen en kwaliteit van leven. Hiervoor is echter geen bewijs aangeleverd.

Gezien de beschrijving van het ziektebeeld beschouwt het Zorginstituut kwaliteit van leven (inclusief pijn, vermoeidheid en mobiliteit), mortaliteit, miltvolume^b en botcomplicaties^c als klinisch relevante en ook cruciale uitkomstmaten bij deze beoordeling.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Omdat het om een chronische aandoening gaat is een follow-up duur van minimaal één jaar nodig en haalbaar.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Volgens de prevalentiecijfers ligt het aantal GD1 patiënten in Nederland rond de 150. Als je wereldwijd kijkt naar het aantal patiënten en het feit dat de behandeling waarmee vergeleken dient te worden een bewezen effectieve behandeling is (door randomisatie is er dus geen sprake van het onthouden van een effectieve behandeling) is randomiseren haalbaar en ook wenselijk. Bij een direct vergelijkende studie is blinding van patiënten en behandelaren lastig aangezien de ene therapie een intraveneuze toediening kent en de ander een orale toediening. De effectbeoordelaar kan wel geblindeerd worden. Een non-inferioriteitsstudie is acceptabel aangezien de fabrikant een gelijke waarde claimt.

In verband met de zeldzaamheid van de aandoening kunnen indirecte vergelijkingen of niet vergelijkende studies als ondersteuning dienen van het bewijs. Omdat het een zeldzame aandoening betreft kiezen we ervoor breed te zoeken om te voorkomen dat we relevante klinische studies, die ter ondersteuning van de onderbouwing van de effectiviteit kunnen dienen, bij voorbaat uitsluiten.

^b Er bestaat een directe relatie tussen de grootte van de milt en de toegenomen afbraak van rode bloedcellen en bloedplaatjes, leidend tot anemie en verhoogde bloedingsneiging. Volgens het expertisecentrum is miltvolume ook een algemeen geaccepteerde belangrijke klinische parameter bij de ziekte van Gaucher.

^c De botproblemen bij de ziekte van Gaucher omvatten meer dan alleen pathologische fracturen, namelijk botcrisen, avasculaire necrose en botinfarcten. Om die reden is ervoor gekozen om het aantal botcomplicaties als klinisch relevante uitkomstmaat te nemen.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: eliglustat en Gaucher disease, waarbij we de filter clinical trial hebben geselecteerd. Omdat het een zeldzame aandoening betreft hebben we ervoor gekozen de search niet te beperken op onderzoekstype, om zo geen relevante publicaties bij voorbaat uit te sluiten.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode tot 11 april 2016. Deze literatuursearch is het uitgangspunt geweest van onze beoordeling.

De websites van HTA-organisaties, grote buitenlandse zorgverzekeraars en vergoedingsinstanties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent eliglustat. De websites van nationale en buitenlandse beroepsgroepen en richtlijninstanties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor de behandeling van de ziekte van Gaucher (type 1).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Vergelijkende klinische onderzoeken naar de effectiviteit van eliglustat bij GD1-patiënten. Prospectieve niet vergelijkende onderzoeken zullen indien nodig ter ondersteuning van het bewijs op de gunstige effecten worden meegenomen en worden betrokken bij de beschrijvingen van de ongunstige effecten (bijwerkingen) indien sprake is van een langere follow up dan de vergelijkende studies.
- De behandelduur dient langer te zijn dan één jaar voor de cruciale uitkomstmaten. Klinische onderzoeken met kortere follow up periode kunnen ter ondersteuning dienen van het gevonden bewijs en worden om die reden niet geëxcludeerd.
- Studie type: RCT's, prospectieve vergelijkende studies en systematische reviews van deze studie typen.

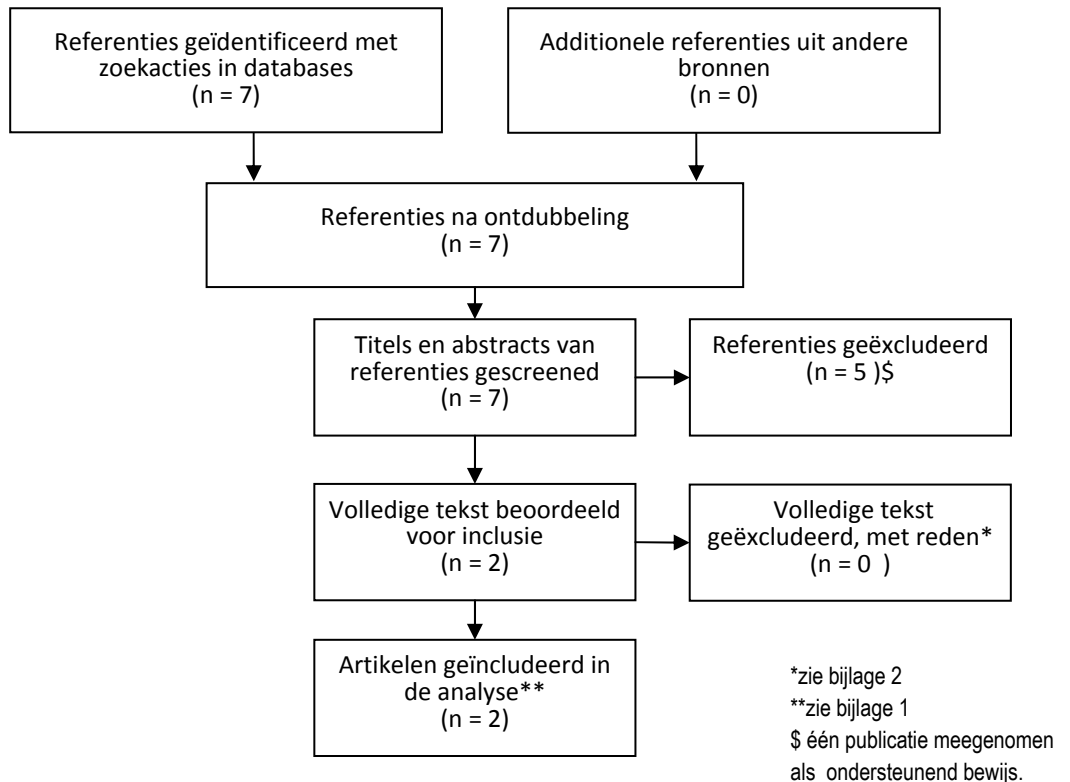
Exclusiecriteria:

- Case reports
- Conference abstracts

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde zeven publicaties op. Vier publicaties voldeden aan de in- en exclusiecriteria. Er zijn twee vergelijkende studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch (Mistry et al., 2015⁶ en Cox et al., 2015⁷). Daarnaast is de publicatie van Lukina et al. (2014)⁸ (een niet-vergelijkende studie) meegenomen omdat de langetermijnresultaten ter ondersteuning kunnen dienen van gunstige effecten en een beter beeld geven van de ongunstige effecten op de langere termijn. De publicatie van Kamath et al. (2014)⁹ betreft dezelfde studie als de studie van Lukina et al. (2014), alleen wordt in dit artikel dieper ingegaan op de verbeteringen van het skelet. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.



Figuur 1: Flow chart literatuursearch

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

Overstap GD1-patiënten

Studie-opzet en patiëntkenmerken

We hebben één onderzoek gevonden waarbij eliglustat direct is vergeleken met een ERT, namelijk imiglucerase. In deze multicenter RCT (ENCORE-studie) werden volwassen patiënten die ten minste drie jaar behandeld werden met ERT gerandomiseerd over twee groepen (2:1), namelijk eliglustat (n=99) en imiglucerase (n=47). De patiënten werden 12 maanden behandeld. Patiënten en behandelaren waren niet geblindeerd omdat imiglucerase een intraveneuze

toediening kent en eliglustat een orale. De effectbeoordelaars waren wel geblindeerd. De publicatie van Cox et al. (2015) beschrijft de resultaten van deze RCT na 12 maanden. Het betrof een non-inferioriteitsstudie welke was gepowered op 85% bij een sample size van 105 of meer patiënten, waarbij een samengestelde primaire uitkomstmaat werd gekozen (milt- en levervolume, hemoglobineniveau en bloedplaatjesniveau). Omdat het een non-inferioriteitsstudie betreft is een per protocol analyse uitgevoerd. Na 12 maanden waren er gegevens beschikbaar van 99 patiënten in de eliglustat groep en 47 patiënten in de imiglucerase groep. De patiënten werden gemiddeld al tien jaar behandeld met imiglucerase, waarvan ongeveer 60% een dosering van ten minst 35 E/kg per twee weken ontvingen. De meeste patiënten zijn geclassificeerd als extensieve metaboliseerders. Er werden geen klinisch relevante verschillen in patiëntkenmerken gevonden tussen beide groepen.

In tabel 1a is de GRADE-tabel opgenomen van deze beoordeling.

Risico op bias

Wij hebben het risico op bias beoordeeld. In geval de subjectieve uitkomstmaat kwaliteit van leven bestaat er een risico op bias omdat de patiënten en behandelaren niet geblindeerd waren. Uit de publicatie komt niet naar voren of de beoordelaars van de BMB-score (botcomplicaties) geblindeerd waren.. In figuur 2 is het risico op bias weergegeven (bovenste rij, Cox).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cox 2015 ENCORE	+	+	-	?	+	+	
Mistry 2015 ENGAGE RCT placebo	+	+	+	+	+	+	

Figuur 2: risico op bias

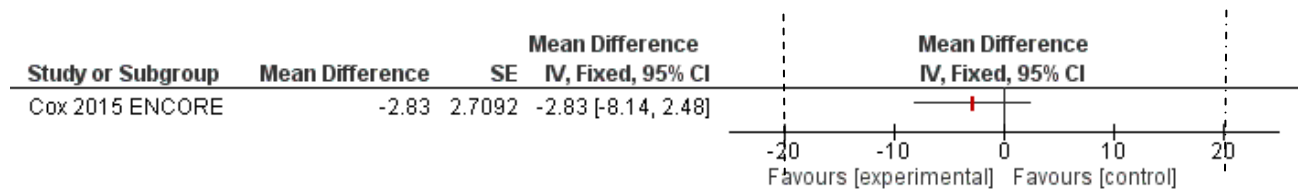
Mortaliteit

Gezien het feit dat GD1-patiënten gemiddeld 8.9 jaar korter leven dan een gematchte gezond persoon³ is het begrijpelijk dat mortaliteit niet is meegenomen als uitkomstmaat in een RCT. Er lijkt een relatie te zijn tussen miltverwijdering en overleving. Echter, miltverwijdering is eveneens niet gemeten in de geselecteerde

studie. Er zijn dan ook geen resultaten beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen over het effect van eliglustat op mortaliteit.

Miltvolume

Eliglustat-patiënten (n=70, de overige patiënten hadden een miltverwijdering ondergaan) lieten na 12 maanden een gemiddelde afname in miltvolume zien van 6.05%. Imiglucerase-patiënten (n=39) lieten een afname zien van 3.22%. Het verschil van 2,83% tussen beide groepen was niet statistisch significant (p=0.26, 95% CI: -8,14%; 2,47%). Omdat er geen sprake is van een significant verschil is er ook geen sprake van een klinisch relevant verschil. De EMA hanteert in zijn beoordeling een klinische relevantie grens van 20%. Omdat het betrouwbaarheidsinterval volledig binnen de klinische relevantiegrenzen valt, hebben we niet gedowngrade voor imprecisie.^d (figuur 2)



Figuur 3: Verschil in percentage verandering in miltvolume

Omdat we geen aanleiding zien om te downgraden is het gevonden bewijs van hoge kwaliteit. We hebben daarom veel vertrouwen in de schatting van het effect van eliglustat op de uitkomstmaat miltvolume, namelijk dat eliglustat een vergelijkbare effectiviteit heeft op miltvolume als imiglucerase.

Kwaliteit van leven

Zoals in de PICO omschreven vinden we kwaliteit van leven een cruciale uitkomstmaat en zijn gezien het ziektebeeld van Gaucher de mate van pijn, vermoeidheid en mobiliteit belangrijke aspecten voor de bepaling van de kwaliteit van leven. In de ENCORE studie zijn verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten afgenomen, zoals de Brief Pain Inventory (BPI), de vermoeidheidsschaal FSS, de SF-36 physical en mental component scale en de Gaucher Disease Severity Score (DS3). De kwaliteit van leven (SF-36) domeinen die bij onbehandelde Gaucher-patiënten het meest waren aangedaan waren fysiek functioneren, pijn aan het lichaam en algemene gezondheid en vitaliteit. Om die reden hebben we gekozen de resultaten van de SF-36 physical component scale en de BPI te beschrijven.

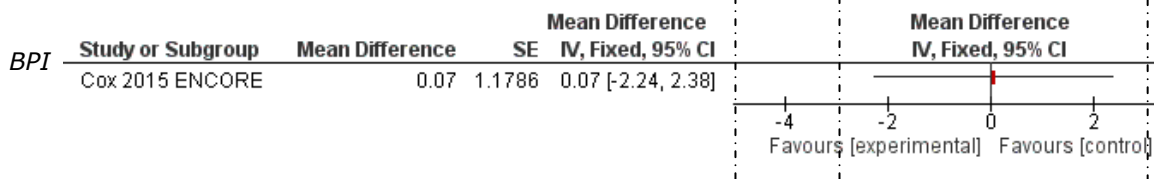
SF-36 v2 Physical Component Scale

Bij de start van het onderzoek scoorden de eliglustat-patiënten (n=95) gemiddeld 49.59 (SD 9.158) op de SF-36 Physical Component Scale. De SF-36 v2 gebruikt genormeerde scores waarbij de gemiddelde score 50 is en een hogere score staat voor een betere kwaliteit van leven. De patiënten die imiglucerase (n=46) kregen, scoorden bij de start van het onderzoek gemiddeld 53.38 (SD 7.174). Na 12 maanden lieten de eliglustat-patiënten een toename van de gezondheidstoestand zien van 1.63 (SD 5.947) punten en de imiglucerase-patiënten een toename van 1.70 (SD 6.274) punten. Er is een ANCOVA analyse uitgevoerd om de veranderingen ten opzichte van de baselinewaarden te evalueren waarbij gecorrigeerd is voor covariaten. Dit verschil van 0.07 is niet statistisch significant (p=0.95, 95% CI: -2.24;2.10). Onderzoek heeft aangetoond dat een verschil van 3-

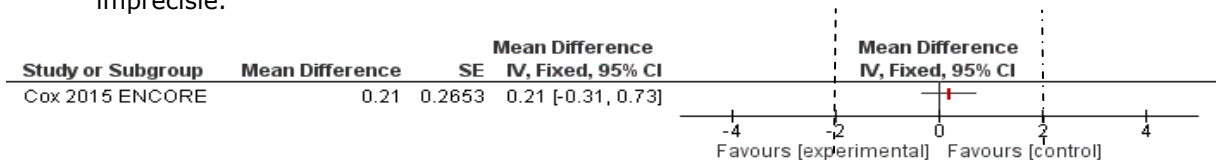
^d In grade downgraden we één niveau wanneer het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens kruist. Valt het volledig binnen de klinische relevantiegrenzen of aan één zijde volledig buiten de klinische relevantiegrens downgraden we niet voor imprecisie.

5 punten ruwweg gehanteerd kan worden als minimal important difference (MID)¹⁰. Deze grens is weliswaar niet specifiek voor de GD1-patiënten vastgesteld, maar dit geeft wel voldoende onderbouwing dat het gevonden betrouwbaarheidsinterval van -2,24 tot 2,10 volledig binnen de klinische relevantiegrenzen valt. Om die reden hebben we dan ook niet gedowngrade voor imprecisie.^d

Figuur 4: SF-46 v2 physical component scale



Bij de start van het onderzoek scoorden de eliglustat-patiënten gemiddeld 1.67 (SD 2.045) op de BPI pijn vragenlijst, waarbij een score van 0 staat voor geen pijn en 10 voor ernstige pijn. De patiënten die imiglucerase kregen, scoorden bij de start van het onderzoek gemiddeld 1.17 (SD 1.435). Na 12 maanden lieten de eliglustat-patiënten een afname in pijn zien van 0.12 (SD 1.656) punten en de imiglucerase-patiënten een afname van 0.33 (SD 1.367) punten. Dit verschil van 0.21 punten was niet statistisch significant (95% CI -0.31; 0.73). In zijn algemeenheid wordt gesteld dat voor de behandeling van pijn minimaal gestreefd moet worden naar een verbetering van de pijn van ten minste 2 punten op een 10-puntsschaal of een afname van 30% en bij voorkeur naar een pijnintensiteit van <5.^e Een verschil tussen beide groepen van 0.21 is dan ook niet klinisch relevant. Het gevonden betrouwbaarheidsinterval van -0.31 tot 0.73 valt volledig binnen de klinische relevantiegrenzen (figuur 5). Om die reden hebben we niet gedowngrade voor imprecisie.^d



Figuur 5: Verschil in verandering in BPI

Conclusie kwaliteit van leven

De physical component scale van de SF-36 en de BPI laten geen significante en klinisch relevante verschillen zien tussen beide groepen. Omdat de patiënten en behandelaren niet geblindeerd waren en kwaliteit van leven een subjectieve uitkomstmaat betreft, bestaat er een kans op bias. Om die reden hebben we één niveau gedowngrade (risk of bias). We komen tot de conclusie dat het gevonden bewijs van middelmatige kwaliteit is. We hebben een redelijk vertrouwen dat er na 12 maanden behandeling geen sprake is van een significant en klinisch relevant verschil op de kwaliteit van leven van GD1-patiënten die eliglustat gebruiken in vergelijking met imiglucerase.

Aantal botcomplicaties

Na overleg met het expertisecentrum is ervoor gekozen de 'bone marrow burden score (BMB-score)' als uitkomstmaat te nemen om een uitspraak te kunnen doen over het effect van eliglustat op het aantal botcomplicaties. De BMB-score is een semi-kwantitatieve MRI scoringssysteem voor de bepaling van de mate van

^e http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=26174&richtlijn_id=556

beenmerginfiltratie van Gaucher-cellen.¹¹ De BMB-score wordt bepaald aan de hand van de sagittale T1 en T2 beelden van de lumbale wervelkolom en de coronale T1 en T2 beelden van de femur. Een hogere totale BMB-score geeft aan dat er sprake is van ernstigere infiltratie in het beenmerg.

Bij de start van het onderzoek scoorden de eliglustat-patiënten (n=98) een BMB-score van 8,25 (SD 2,62) en de imiglucerase patiënten (n=45) een score van 8,28 (SD 2,70). Na 12 maanden behandeling werd een BMB-score van 8,10 (SD 2,75) gevonden bij de eliglustat-patiënten en 8,06 (SD 2,53) bij de imiglucerase-patiënten. Voor het verschil in verandering van 0,07 tussen beide groepen is geen p-waarde gepubliceerd, maar dit verschil lijkt niet statistisch significant. Omdat het lijkt dat er geen sprake is van een significant verschil, is onze inschatting dat dit verschil ook niet klinisch relevant is.

Aangezien de BMB-score een indirecte maat is voor het aantal botcomplicaties (indirectness), dit een subjectieve uitkomstmaat betreft en onduidelijk is of de onderzoekers die de BMB-score hebben bepaald geblindeerd waren (risk of bias), hebben we één niveau downgrade. Het gevonden bewijs is daarom van middelmatige kwaliteit. Vanwege de middelmatige kwaliteit van het bewijs hebben we een redelijk vertrouwen in het feit dat er geen significant en klinisch verschil in effect is op botcomplicaties tussen eliglustat en imiglucerase binnen een termijn van 12 maanden.

Therapienaïeve GD1-patiënten

We hebben geen onderzoek gevonden waarbij eliglustat direct is vergeleken met een ERT bij terapienaïeve GD1-patiënten. Omdat een directe vergelijking niet mogelijk bleek, hebben we bekeken of we eliglustat indirect konden vergelijken met een ERT bij terapienaïeve GD1-patiënten. We vonden voor eliglustat een RCT waarbij deze patiëntengroep is vergeleken met een placebo (ENGAGE-studie). Er bleken echter geen studies beschikbaar waarbij één van de ERT's is vergeleken met placebo. Een indirecte vergelijking door middel van placebostudies bleek dan ook niet mogelijk. We hebben vervolgens gekeken welke studies er beschikbaar waren waarbij een voor- en nameting is uitgevoerd. In de publicatie van Ben Turkia (2013)¹² bleken de resultaten van een vergelijking tussen imiglucerase en velaglucerase beschreven te zijn. We hebben de patiëntkenmerken van deze studie vergeleken met de ENGAGE studie, maar er bleken te grote verschillen tussen beide studies. Zo waren in de ENGAGE studie patiënten die een gehele of gedeeltelijke verwijdering van de milt hadden ondergaan uitgesloten. Maar ook het bloedplaatjesniveau verschilde aanzienlijk (75 x 109 in de ENGAGE, 66 x 109 in de fase II (Lukina et al., 2010¹³) studie versus 172 en 188 x109 in de studie van Ben Turkia et al. (2013)¹².

Hieronder staan de resultaten van de klinisch relevante uitkomstmaten beschreven waarbij eliglustat is vergeleken met placebo. In tabel 1b is de GRADE tabel opgenomen.

Studie-opzet en patiëntkenmerken

In de multicenter RCT (ENGAGE studie) zijn terapienaïeve patiënten ouder dan 16 jaar gerandomiseerd naar een groep die eliglustat ontving en een placebogroep (Mistry et al., 2015). De patiënten, behandelaren en effectbeoordelaars waren geblindeerd. De publicatie van Mistry et al. (2015) beschrijft de ITT resultaten van deze RCT na negen maanden. Een periode van negen maanden was gekozen om een effect te kunnen aantonen, maar het risico op acute of onomkeerbare gevolgen van niet behandelen van GD1-patiënten te minimaliseren. Na negen maanden is een open-label extensiestudie gestart waarin alle patiënten met eliglustat werden

behandeld. In de ENGAGE-studie zijn 40 therapienaïeve patiënten gerandomiseerd (1:1). De patiëntkenmerken van de eliglustatgroep en de placebogroep waren vergelijkbaar. De patiënten waren gemiddeld 32 jaar (range 16-63), hadden allen vergrote milt, tekort aan bloedplaatjes (meestal middelmatig tot ernstig) en vergrote lever. Bij het merendeel van de patiënten was sprake van gemiddelde tot ernstige beenmerginfiltratie en bij ongeveer de helft van de patiënten werd osteopenie van de lumbale wervelkolom aangetroffen.

Risico op bias

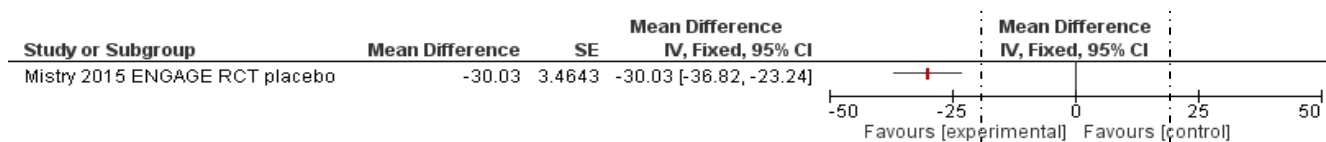
Wij hebben het risico op bias beoordeeld. Het risico op bias is laag. In figuur 2 is het risico op bias weergegeven (onderste rij, Mistry).

Mortaliteit

Mortaliteit was ook in deze studie geen uitkomstmaat. Net als bij de GD1-patiënten die overstappen zijn er dan ook geen resultaten beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen over het effect van eliglustat op mortaliteit bij therapienaïeve GD1-patiënten.

Miltvolume

Eliglustat-patiënten lieten na 9 maanden een afname in miltvolume zien van 27.77% (95% CI -32.57%; -22.97%). De patiënten uit de placebogroep lieten een toename zien van 2.26% (95% CI -2.54%; 7.06%). Het verschil van -30.03% (95% CI -36.82; -23.24) is statistisch significant ($p < 0.001$). Van de 20 eliglustat-patiënten lieten volgens de EMA 15 patiënten een klinisch relevante verbetering zien, namelijk een reductie in miltvolume van meer dan 20% in vergelijking met baseline. In de placebogroep behaalde één patiënt deze klinisch relevante verbetering. Doordat het betrouwbaarheidsinterval volledig buiten de grens van klinische relevantie valt (20%) is er geen sprake van imprecisie (figuur 7). We hebben dan ook niet gedowngrade voor imprecisie^d.



Figuur 7: Verschil in percentage verandering miltvolume

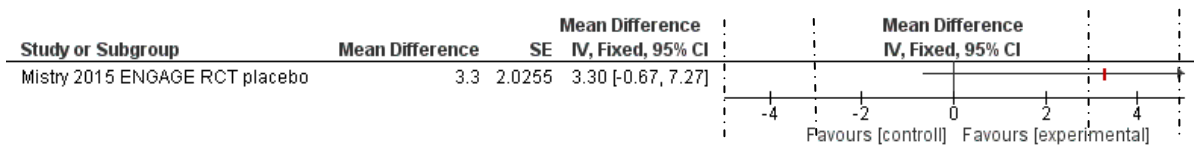
Het gevonden bewijs is van hoge kwaliteit. We hebben om die reden veel vertrouwen in de schatting van het effect op de uitkomstmaat miltvolume, namelijk dat eliglustat een significant en klinisch relevant effect heeft op miltvolume in vergelijking met placebo.

Kwaliteit van leven

In de ENGAGE studie zijn verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten afgenomen, zoals onder andere de Brief Pain Inventory (BPI), de vermoeidheidsschaal FSS, de SF-36 physical en mental component scale en de Gaucher Disease Severity Score (DS3). De kwaliteit van leven (SF-36) domeinen die bij onbehandelde Gaucher-patiënten het meest waren aangedaan waren fysiek functioneren, pijn aan het lichaam en algemene gezondheid en vitaliteit. Om die reden hebben we ervoor gekozen alleen de resultaten van de SF-36 physical component scale en de BPI te beschrijven.

SF-36 v2 Physical Component Scale

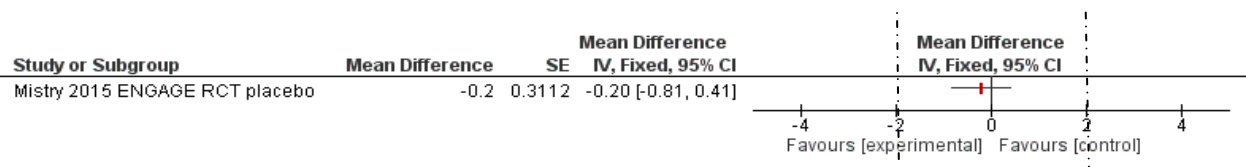
Bij de start van het onderzoek scoorden de eliglustat-patiënten gemiddeld 46.1 (SD 9.3) op de SF-36 Physical Component Scale. De SF-36 v2 gebruikt genormeerde scores waarbij de gemiddelde score 50 is en een hogere score duidt op een betere gezondheidstoestand. De patiënten die een placebo kregen, scoorden bij de start van het onderzoek gemiddeld 51.9 (SD 7.2). Na 9 maanden lieten de eliglustat-patiënten een toename van de gezondheidstoestand zien van 0.8 (95% CI -1.95; 3.55) punten en de placebo-patiënten een afname van 2,5 (95% CI -5.19; 0.16) punten. Dit verschil van 3.3 punten is niet statistisch significant ($p=0.12$ 95% CI: -0.67;7.29). Onderzoek heeft aangetoond dat een verschil van 3-5 punten ruwweg gehanteerd kan worden als MID¹⁴. We weten echter niet zeker wat de MID voor GD1-patiënten is. Kijkend naar het gemiddelde verschil van 3,3 punten is er mogelijk sprake van een klinisch relevant gemiddeld verschil na 9 maanden ten opzichte van placebo. Echter, gezien het grote betrouwbaarheidsinterval (overschrijdt de nul-lijn en klinische relevantie van 3-5 punten)(zie figuur 8^g) is niet overtuigend aangetoond dat het effect optreedt en klinisch relevant is. Omdat het betrouwbaarheidsinterval door de grens van klinische relevantie gaat, hebben we downgrade voor imprecisie. We hebben in tegenstelling tot de therapie-overstappers niet downgrade voor risico op bias, omdat in deze studie de patiënten en behandelaren wel waren geblindeerd.



Figuur 8: Verschil in verandering in SF-36 v2 Physical component scale

BPI

Bij de start van het onderzoek scoorden de eliglustat-patiënten gemiddeld 1.7 (SD 2.51) op de BPI pijn vragenlijst, waarbij een score van 0 staat voor geen pijn en 10 voor ernstige pijn. De patiënten die een placebo kregen, scoorden bij de start van het onderzoek gemiddeld 1.1 (SD 1.96). Na 12 maanden lieten de eliglustat-patiënten een afname in pijn zien van 0.4 (95% CI -0.86; -0.04) punten zien en de placebogroep een afname van 0.2 punten (95% CI -0.63; 0.18). Dit verschil van 0.2 punten was niet statistisch significant ($p=0.52$, 95% CI -0.81; 0.36). In zijn algemeenheid wordt gesteld dat voor de behandeling van pijn minimaal gestreefd moet worden naar een verbetering van de pijn van ten minste 2 punten op een 10-puntsschaal of een afname van 30% en bij voorkeur naar een pijnintensiteit van <5.^f Het gevonden betrouwbaarheidsinterval van -0.81 tot 0.36 gaat niet door één van de grenzen van klinische relevantie heen. Om die reden hebben we niet downgrade voor imprecisie.^d (figuur 9^g)



Figuur 9: Verschil in verandering in BPI

Conclusie kwaliteit van leven

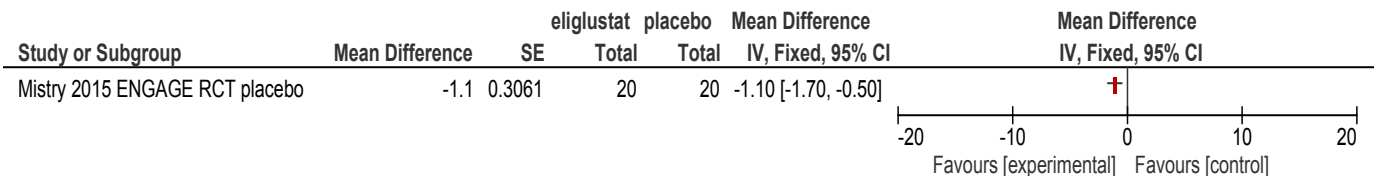
^f http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=26174&richtlijn_id=556

^g De betrouwbaarheidsintervallen wijken iets af van de betrouwbaarheidsintervallen in de publicatie omdat in de publicatie de LS mean is berekend.

De vragenlijsten SF-36 v2 physical component scale en de BPI laten binnen negen maanden geen significant verschil zien tussen eliglustat en placebo. Kijkend naar de resultaten in de ENGAGE studie concludeert het Zorginstituut dat het gevonden bewijs (waarbij is vergeleken met placebo) van middelmatige kwaliteit is voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven. Er bestaat een redelijk vertrouwen dat bij therapienaïeve GD1-patiënten geen significante en geen klinisch relevante effecten optreden op de uitkomstmaat kwaliteit van leven binnen een periode van 9 maanden in vergelijking met placebo.

Aantal botcomplicaties

Er zijn geen botcomplicaties gerapporteerd gedurende de ENGAGE studie. Wel zijn zeven bot parameters gemeten, waaronder de BMB-score. Bij de start van het onderzoek scoorden de eliglustat-patiënten gemiddeld een BMB-score van 10.9 (SD 2.6) en de placebo patiënten een score van 9.8 (SD 2.8). Na 9 maanden behandeling werd een absolute verandering in de BMB-score gevonden van -1.1 (95% CI; -1.5; -0.6) in de eliglustat-groep en 0.0 in de placebo-groep (95% CI; -0.5; 0.5). Het absolute verschil tussen beide groepen was (-1.1 (95% CI; -1.7; -0.4) (zie figuur 10⁹). Dit verschil is significant (p=0.002). In de literatuur is niet terug te vinden wanneer sprake is van een klinisch relevant verschil. Wel is de mate van beenmerginfiltratie in drie groepen ingedeeld. Er wordt gesproken van een milde vorm van beenmerginfiltratie indien de BMB-score zich tussen de 0 en 5 bevindt, middelmatige vorm van beenmerginfiltratie bij een score tussen 5 en 9 en bij een BMB-score tussen de 9 en 16 is sprake van 'marked' tot ernstige beenmerginfiltratie. Kijkend naar het verschil van 1.1 na negen maanden en het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval zijn we van mening dat er weliswaar sprake is van een significant verschil, maar er naar onze mening niet gesproken kan worden van een klinisch relevant verschil omdat een gemiddeld verschil van 1.1 punt niet leidt tot een andere mate van beenmerginfiltratie.



Figuur 10: Verschil in verandering in BMB-score

Aangezien de BMB-score een semi-kwantitatieve en indirecte maat is voor het aantal botcomplicaties hebben we één niveau gedowngrade. We concluderen dat het bewijs waarbij is vergeleken met placebo van middelmatige kwaliteit is. Om die reden hebben we er redelijk vertrouwen in dat eliglustat binnen negen maanden leidt tot een significante, maar niet klinisch relevante, verbetering in het aantal botcomplicaties in vergelijking met placebo.

Tabel 1a: Grade tabel: gunstige effecten van eliglustat vergeleken met imiglucerase (enzymvervangingstherapie) bij patiënten met de ziekte van Gaucher type1 (GD1) die overstappen van ERT naar eliglustat**Vraagstelling:** Eliglustat versus ERT voor GD1-patiënten (overstappers)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	eliglustat	ERT	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
										Geen gegevens beschikbaar	Geen gegevens beschikbaar	CRITICAL
Miltvolume (follow up: gemiddeld 1 jaar; vastgesteld met: verandering in miltvolume (%))												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^{1,2}	niet ernstig ³	niet ernstig ^{4,5}	niet ernstig ⁶	niet gevonden	70	39	-	MD 2.83 minder (8.14 minder tot 2.47 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRITICAL
Kwaliteit van leven (follow up: gemiddeld 1 jaar; vastgesteld met: SF-36 physical component scale)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{1,7}	niet ernstig ³	niet ernstig ^{4,8}	niet ernstig ⁹	niet gevonden	95	46	-	MD 0.07 meer (2.24 minder tot 2.1 meer)	⊕⊕⊕○ MIDDELMATIG	CRITICAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	eliglustat	ERT	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Botcomplicaties (follow up: gemiddeld 1 jaar; vastgesteld met: BMB-score)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^{1,10}	niet ernstig ³	ernstig ^{4,11}	niet ernstig ¹²	niet gevonden			-	MD 0.02 meer (0 tot 0)	⊕⊕⊕○	CRITICAL
											MIDDELMATIG	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

- Er bestaat risico op bias omdat patiënten en behandelaren niet waren geblindeerd.
- De bepaling van de verandering in miltvolume is redelijk objectief, daarnaast waren de beoordelaars van het miltvolume geblindeerd, we hebben dan ook niet gedowngrade.
- Er is maar één studie beschikbaar, inconsistentie is niet van toepassing.
- De patiënten in de studie komen overeen met de patiënten uit de PICO (overstappers) I de interventie eliglustat komt overeen met onze I uit de PICO C de vergelijkende behandeling is imiglucerase. Dit is een van de twee ERT behandelingen die in Nederland wordt toegepast. De dosering in de studie is weliswaar hoger dan de dosering die in Nederland wordt toegepast, maar we hebben hiervoor niet gedowngrade omdat het expertisecentrum heeft aangegeven met deze lagere dosering dezelfde mate van effectiviteit te bereiken.
- De O miltvolume uit de PICO is direct gemeten.
- Het betrouwbaarheidsinterval gaat niet door de grens van klinische relevantie. Om die reden hebben we niet gedowngrade voor imprecisie.
- Omdat kwaliteit van leven een subjectieve uitkomstmaat betreft en patiënten en behandelaren niet zijn geblindeerd hebben we hiervoor één niveau gedowngrade.
- De SF-36 is een gevalideerde en geaccepteerde vragenlijst is om de kwaliteit van leven te meten. Ook al is hij niet gevalideerd voor Gaucher hebben we hiervoor niet gedowngrade.
- In de GRADE tabel hebben we alleen de resultaten voor de physical component scale weergegeven. In de tekst staan ook de resultaten van de BPI. De betrouwbaarheidsintervallen gaan niet door de klinische relevantiegrenzen heen en daarom hebben we hiervoor niet gedowngrade.
- Omdat het een subjectieve uitkomstmaat betreft en niet duidelijk is of de radiologen geblindeerd waren vinden wij dit voldoende reden om samen met voetnoot 11 één keer te downgraden. Dit hebben we gedaan onder indirect bewijs.
- Het aantal botcomplicaties is niet direct gemeten in de studie. We hebben de BMB-score als indirecte uitkomstmaat voor botcomplicaties genomen. Omdat deze uitkomstmaat niet volledige de lading dekt en het feit dat de uitkomstmaat subjectief is hebben we besloten één niveau te downgraden.
- We hebben niet gedowngrade voor het lage aantal patiënten, omdat aan het aantal patiënten is voldaan conform de powerberekening.

Tabel 1b: Grade tabel: gunstige effecten van eliglustat vergeleken met placebo bij therapienaïeve patiënten met de ziekte van Gaucher type1 (GD1)**Vraagstelling:** Eliglustat versus placebo voor therapienaïeve GD1-patiënten

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	eliglustat	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
										Geen gegevens beschikbaar	Geen gegevens beschikbaar	CRITICAL
Miltvolume (follow up: gemiddeld 9 maanden; vastgesteld met: verandering in miltvolume)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ¹	niet ernstig ²	niet ernstig ^{3,4}	niet gevonden	20	20	-	mean 30.03 minder (36.82 minder tot 23.24 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRITICAL
Kwaliteit van leven (follow up: gemiddeld 9 maanden; vastgesteld met: SF 36 physical component scale)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ¹	niet ernstig ⁵	ernstig ^{4,6}	niet gevonden	20	20	-	MD 3.3 meer (0.67 minder tot 7.29 meer)	⊕⊕⊕○ MIDDELMATIG	CRITICAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	eliglustat	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Botcomplicaties (follow up: gemiddeld 9 maanden; vastgesteld met: BMB--score)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ¹	ernstig ⁷	niet ernstig ^{3,4}	niet gevonden	17	18	-	mean 1.1 minder (1.7 minder tot 0.4 minder)	⊕⊕⊕○ MIDDELMATIG	CRITICAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

1. Er is maar één studie beschikbaar, inconsistentie is niet van toepassing.
2. De patiënten in de studie komen overeen met de patiënten uit de PICO (therapie-naïeve patiënten). De O miltvolume uit de PICO is direct gemeten
3. Omdat het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens niet overschrijdt hebben we niet gedowngrade voor imprecisie.
4. We hebben niet gedowngrade voor het lage aantal patiënten, omdat aan het aantal patiënten is voldaan conform de powerberekening.
5. De patiënten in de studie komen overeen met de patiënten uit de PICO (therapie-naïeve patiënten). De O kwaliteit van leven is direct gemeten met een gevalideerde vragenlijst. Ook als is de vragenlijst niet gevalideerd voor GD1-patiënten, hiervoor hebben we niet gedowngrade.
6. Omdat het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overschrijdt hebben we één niveau gedowngrade voor imprecisie.
7. Aangezien de BMB-score een semi-kwantitatieve en indirecte maat is voor het aantal botcomplicaties hebben we één niveau gedowngrade.

3.2.2

Discussie

Therapie-overstappers

Er is bewijs van middelmatige (uitkomstmaten kwaliteit van leven en botcomplicaties) tot hoge (miltvolume) kwaliteit dat eliglustat vergelijkbare gunstige effecten kent als een ERT bij volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met een ERT. Uit het onderzoek van Cox et al. (2015) kwam naar voren dat bijna alle patiënten (94%) de voorkeur geven aan een orale therapie in vergelijking met een intraveneuze behandeling.⁷ Ook na de orale therapie geprobeerd te hebben, gaven de patiënten de voorkeur aan de orale behandeling. We weten echter niet welke invloed orale therapie heeft op de therapietrouw. Het expertisecentrum heeft in zijn reactie aangegeven dat er beperkte ervaring is met eliglustat bij patiënten met een ernstigere vorm van GD1, aangezien deze niet in de gepubliceerde studies zijn beschreven. Ook gaf het expertisecentrum aan dat 15% van de eliglustat-patiënten na 12 maanden niet stabiel waren op de gecombineerde uitkomstmaat (hemoglobine, bloedplaatjes, milt- en levervolume) in vergelijking met 6% van de imiglucerase-patiënten. Hierom is nauwgezette monitoring in de eerste fase van behandeling noodzakelijk.

Therapienaïeve GD1 patiënten:

Voor de bepaling van de gunstige effecten van eliglustat in vergelijking met de standaardbehandeling ERT bij terapienaïeve GD1-patiënten hebben we geen direct vergelijkende studies gevonden. Mistry et al. (2015) gaven aan dat het niet haalbaar was om een RCT uit te voeren waarbij een directe vergelijking tussen eliglustat en imiglucerase plaatsvond omdat dan ten minste twee keer zoveel terapienaïeve patiënten nodig waren en dit tot problemen zou leiden bij het includeren van de patiënten in verband met de zeldzaamheid van de aandoening. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening kunnen wij ons voorstellen dat het vinden van voldoende terapienaïeve patiënten binnen een acceptabele termijn niet haalbaar is. Om die reden lag het voor de hand om een indirecte vergelijking te maken. Een indirecte vergelijking op basis van beschikbare studies bleek niet mogelijk omdat:

- een placebovergelijking ontbreekt bij beide ERT geneesmiddelen;
- de onderzoeken waarbij een voor- en nameting beschikbaar was, niet te gebruiken waren omdat de baselinekarakteristieken niet vergelijkbaar bleken.

Om die reden is bij de beoordeling alleen de placebogecontroleerde studie bij deze patiëntengroep betrokken. In deze negen maanden durende studie werd een klinisch relevant effect gevonden op miltvolume (kwaliteit van bewijs hoog). Er werd geen significant verschil gevonden voor kwaliteit van leven, maar mogelijk dat de duur van de studie hiervoor te kort was. Er werd een significant, maar naar verwachting niet klinisch relevant, effect gevonden op de BMB-score. Wellicht dat een langere studieduur tot een klinisch relevant effect zou hebben geleid. Deze uitkomsten worden ondersteund door de resultaten van de niet-vergelijkende studie van Lukina et al. (2013). Lukina et al. (2013) beschrijft de resultaten na vier jaar behandeling bij deze groep patiënten. De resultaten na één jaar komen overeen met de gevonden resultaten in de ENGAGE studie. Ook werd gevonden dat deze resultaten na vier jaar behouden bleven of verder verbeterden. Daarnaast concludeert de EMA in de EPAR op basis van een indirecte vergelijking met registerdata dat een aanzienlijk percentage van de GD1-patiënten die behandeld worden met eliglustat vergelijkbare resultaten zullen bereiken als patiënten behandeld met een ERT.^h Ook het expertisecentrum heeft in zijn reactie laten weten dat het vastgestelde effect op de in hun ogen relevante parameters

^h Deze door de EMA uitgevoerde indirecte vergelijking is niet gepubliceerd, alleen de conclusie is opgenomen in de EPAR.

(miltvolume, cytopenie en botdichtheid) vergelijkbaar is met wat zij ervaren in de klinische praktijk.

Omdat een directe vergelijking tussen eliglustat en een ERT bij therapienaïeve patiënten niet beschikbaar is en ook een indirecte vergelijking (placebo dan wel voor- en nameting) niet mogelijk is, zijn we van mening dat de gevonden onderbouwing van lage kwaliteit is. Ons vertrouwen is dan ook beperkt dat eliglustat bij therapienaïeve GD1-patiënten tot dezelfde resultaten leidt als een ERT. Doordat de gevonden indirecte gegevens allen dezelfde kant op wijzen, achten wij het echter voldoende onderbouwd om net als de EMA te spreken van een vergelijkbare effectiviteit tussen eliglustat en ERT bij therapienaïeve patiënten. Het expertisecentrum geeft aan dat omdat de studies vooral patiënten met een milde vorm omvatten het van belang is om patiënten met een ernstigere vorm van de ziekte extra te monitoren als er een voorkeur bestaat voor eliglustat.

3.2.3

Conclusie

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat er bewijs van middelmatige (uitkomstmaten kwaliteit van leven en botcomplicaties) tot hoge kwaliteit (miltvolume) is dat eliglustat een vergelijkbare effectiviteit kent als een ERT bij volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met een ERT. Echter, deze conclusies zijn gebaseerd op resultaten van één studie. Daarnaast ontbreekt de informatie over het effect van eliglustat op de langere termijn zoals de invloed op mortaliteit. Gezien de duur van de studie en de inclusie van patiënten met een relatief milde vorm van de ziekte is mortaliteit als eindpunt ook niet haalbaar. Langetermijn effecten en gegevens over de effecten bij ernstige vormen van de ziekte van Gaucher (type 1) zijn nog niet beschikbaar. Alles afwegende hebben we dan ook redelijk vertrouwen dat eliglustat en ERT een vergelijkbare effectiviteit hebben bij GD1-patiënten die reeds behandeld worden met ERT (overstappers).

Het bewijs dat eliglustat een vergelijkbare effectiviteit kent als ERT bij therapienaïeve GD1-patiënten is van lage kwaliteit doordat al het bewijs indirect is verkregen. We hebben dan ook beperkt vertrouwen dat eliglustat vergelijkbaar is met ERT bij therapienaïeve GD1-patiënten. Echter, doordat de gevonden indirecte gegevens allen dezelfde kant op wijzen, achten wij het echter voldoende onderbouwd om net als de EMA te spreken van een vergelijkbare effectiviteit tussen eliglustat en ERT bij therapienaïeve patiënten. Bij patiënten waarbij eliglustat niet tot het gewenste effect leidt dient overstappen naar een ERT of andere alternatieve behandeling overwogen te worden.

3.3

Ongunstige effecten

3.3.1

Evidentie

De meeste bijwerkingen zijn van lichte en voorbijgaande aard. De vaakst gemelde bijwerking van eliglustat is diarree, wat optreedt bij ongeveer 6% van de patiënten. Minder dan 2% van de patiënten stopte definitief de behandeling met eliglustat als gevolg van bijwerkingen. De vaakst gemelde ernstige bijwerking in klinische onderzoeken was syncope (0,76%). Alle voorvallen hielden verband met predisponerende risicofactoren en leken van vasovagale aard te zijn. Geen van deze voorvallen leidde tot stoppen met het onderzoek.⁵ Naast diarree werden hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn, flatulentie, atralgie en vermoeidheid vaak ($1/10 \geq x \geq 1/100$) gerapporteerd. Dit algemene bijwerkingenprofiel van eliglustat is gebaseerd op gepoolde resultaten van de primaire analyseperioden van twee hoofdonderzoeken en één 4 jaar durend langetermijn onderzoek, waarbij in totaal 152 patiënten van 16 tot 69 jaar oud eliglustat kregen gedurende een mediane duur van 51,9 weken

(met een bereik van 0,1 tot 210,9 weken).⁵

Het gebruik van eliglustat bij patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen werd niet bestudeerd tijdens de klinische onderzoeken. Omdat eliglustat naar verwachting lichte stijgingen van de ECG-intervallen zal veroorzaken bij aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties, moet het gebruik van eliglustat vermeden worden bij patiënten met een hartziekte (congestief hartfalen, recent acuut myocardiinfarct, bradycardie, hartblok, vertriculaire aritmie), lang QT-syndroom, en in combinatie met anti-aritmica van klasse 1A (bijv. kinidine) en klasse III (bijv. amiodaron, sotalol).⁵ Uit de praktijk is gemeld dat er enkele gevallen zijn geweest van niet aanhoudende ventriculaire tachycardie (NSVT). Het is volgens behandelaren niet uitgesloten dat de bradycardieën die zijn geobserveerd tijdens de studie hebben bijgedragen aan de relatief hoge frequentie van syncope.

Het bijwerkingenprofiel van eliglustat verschilt met die van ERT voor wat betreft het type bijwerkingen. De meeste bijwerkingen van eliglustat zijn van lichte en voorbijgaande aard. Van de ERT's is bekend dat de bijwerkingen mild tot matig van ernst zijn.

Tabel 2: Ongunstige effecten van eliglustat vergeleken met imiglucerase (enzymvervangings therapie) bij GD1-patiënten

	<i>eliglustat</i>	<i>imiglucerase (enzymvervangings therapie)</i>
meest frequent (vaak)	diarree, hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn, flatulentie, atralgie en vermoeidheid	dyspneu, hoest, overgevoeligheidsreacties, urticaria/angio-oedeem, pruritus, uitslag.
ernstig		Overgevoeligheidsreacties

3.3.2

Conclusie

Er zijn weliswaar verschillen voor wat betreft het type bijwerkingen dat is gemeld bij eliglustat en de ERT's. Echter, we vinden deze niet van doorslaggevende aard om te spreken van een relevant verschil tussen eliglustat en de ERT's voor wat betreft de negatieve effecten.

3.4

Eindconclusie therapeutische waarde

Het Zorginstituut komt na weging van de gunstige en ongunstige effecten tot de conclusie dat eliglustat een gelijke therapeutische waarde kent in vergelijking met ERT bij volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met een ERT. Alles afwegende is het bewijs hiervoor van middelmatige kwaliteit, waardoor we een redelijk vertrouwen hebben in deze conclusie.

In geval van therapie-naïeve GD1-patiënten komen we na weging van alle argumenten, net als de EMA, ook bij volwassen therapie-naïeve patiënten tot de conclusie dat er sprake is van een therapeutische gelijke waarde tussen eliglustat en ERT. Het bewijs hiervoor is, doordat al het bewijs zeer indirect is verkregen, van lage kwaliteit. We hebben dan ook beperkt vertrouwen in het gevonden effect dat eliglustat vergelijkbaar is met ERT. Bij patiënten waarbij eliglustat niet tot het gewenste effect leidt, dient overstappen naar een ERT of andere alternatieve behandeling overwogen te worden.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

De Commissie adviseert imiglucerase 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.

Aan de vergoeding van imiglucerase zijn voorwaarden verbonden, zie [Besluit zorgverzekering en Regeling zorgverzekering, Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering](#).

De effectiviteit van velaglucerase alfa is vergelijkbaar met die van imiglucerase. Geadviseerd wordt 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.

De verzekerde heeft slechts recht op velaglucerase alfa op voorschrift van de behandelend arts indien de verzekeraar hiervoor toestemming heeft verleend en de verzekerde voldoet aan de voorwaarden in de [Besluit zorgverzekering en Regeling zorgverzekering, Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering](#).

4.2 Nieuw advies

Aanvullende tekst: De effectiviteit van eliglustat is vergelijkbaar met die van de andere enzymvervangende therapieën imiglucerase en velaglucerase alfa. Geadviseerd wordt om eliglustat voor te schrijven bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 op basis van een behandelingsprotocol, gezien de moeilijke indicatiestelling en het feit dat een minderheid van de patiënten met eliglustat niet het gewenste effect behalen. In dat geval wordt aanbevolen de patiënt te laten overstappen op een van de enzymvervangende therapieën. Het eerste voorschrift dient te geschieden door een gespecialiseerde arts verbonden aan het expertisecentrum.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Cox et al., 2015	RCT, open label, multicenter 2:1 verdeling, non-inferioriteit, PP analyse, 52 weken, ITT (last observation carried forward)	160 gerandomiseerd: 106 eliglustat en 54 imiglucerase. PP populatie: 99 (93%) eliglustat en 47 (87%) imiglucerase.	Volwassen GD1 bevestigd door enzymatic assay, langer dan 3 jaar ERT met maandelijkse dosering van 30-130 U/KG voor ten minste 6 tot 9 maanden voor randomisatie. Hemoglobine > 110 g/L (v) en >120 g/L (m), bloedplaatjes >100x10 ⁹ , miltvolume < 10MN of miltverwijdering langer dan drie jaar geleden en levervolume <1,5 MN en geen botcrisis of symptomatische botziekte.	Eliglustat versus imiglucerase	Gaucher gecombineerde uitkomstmaat (hemoglobine, bloedplaatjes, milt en lever volume), botdichtheid, botziekte assessment (radiografie, MRI, bone marrow burden score). Gaucher's disease assessment (mobiliteit, botcrisis en botpijn), kwaliteit van leven (kort pijn inventory, ernst vermoeidheid schaal, SF-36), ernst Gaucher score, en voorkeur oraal of intraveneus	Middelmatig in verband met het niet geblindeerd zijn van patiënten en behandelaren.
Mistry et al., 2015	RCT placebo-gecontroleerd, 9 maanden, Multi center	40 gerandomiseerd	≥ 16 jaar Tanner stage ≥ 4 Bevestigde Gaucher Treatment naieve: geen behandeling in de laatste 6 maanden met SRT of 9 maanden met ERT Exclusiecriteria was gehele of gedeeltelijke miltverwijdering	Eliglustat versus placebo	Primary: Least-square mean percentage change in spleen volume. Secundair: Hemoglobine verandering, % lever verandering, % verandering bloedplaatjes. tertair	

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Grzegorek K, 2015	Geen klinische studie
Lukina E, 2010	Resultaten van fase 2 studie na 2 jaar (resultaten van deze studie na vier jaar zijn wel betrokken bij de beoordeling)
Lukina E, 2010	Resultaten van fase 2 studie na 1 jaar (resultaten van deze studie na vier jaar zijn wel betrokken bij de beoordeling)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG		Samenvatting van de productkenmerken eliglustat
EMA / CBG		European Public Assessment Report (EPAR) eliglustat

¹ <https://www.ntvg.nl/artikelen/de-ziekte-van-gaucher-nieuwe-ontwikkelingen-de-behandeling-van-lysosomale>

² Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.

³ Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol* 2008; 83: 896-900.

⁴ Damiano AM1, Pastores GM en Ware JE Jr. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res.* 1998 Jul;7(5):373-86.

⁵ SMPC

⁶ Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Feb 17;313(7):695-706

⁷ Cox TM, Drelichman G, Cravo R et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Jun 13;385(9985):2355-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61841-9. Epub 2015 Mar 26.

⁸ Lukina E, Watman N, Dragosky M et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2014 Dec;53(4):274-6.

⁹ Kamath RS, Lukina E, Watman N et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol.* 2014 Oct;43(10):1353-60.

¹⁰ <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-1-4>

¹¹ Maas M, van Kuijk C, Stoker J et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-initial experience. *Radiology.* 2003;229 (2): 554-61. doi:10.1148/radiol.2292020296 - [Pubmed citation](#)

¹² 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 Mar;88(3):179-84.

¹³ Lukina E, Watman N, Arreguin EA et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood.* 2010 Aug 12;116(6):893-9. doi: 10.1182/blood-2010-03-273151. Epub 2010 May 3.

¹⁴ <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-1-4>



Farmaco-Economisch rapport voor eliglustat (Cerdelga®) bij de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 22 augustus 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015069891
Volgnummer	2016018481
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Genzyme

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Ziektebelasting—12
1.5	Onderzoeksvraag—13
2	Methoden—15
2.1	Literatuurstudie—15
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—19
2.3	Analyse techniek—19
2.4	Inputgegevens—22
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—30
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—35
3.1	Incrementele en totale effecten—35
3.2	Incrementele en totale kosten—35
3.3	Gevoeligheidsanalyses—36
4	Discussie en Conclusies—41
5	Literatuur—43

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van eliglustat (Cerdelga®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de schatting en onderbouwing van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Eliglustat (Cerdelga®) is geïndiceerd voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn. Voor deze indicatie is ook vergoeding aangevraagd. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische gelijke waarde geconcludeerd van eliglustat ten opzichte van imiglucerase en velaglucerase alfa voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn. Dit oordeel is alleen van toepassing voor de hierboven genoemde type metaboliseerders.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van maximaal 24 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 100 jaar. De gekozen tijdshorizon is levenslang. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is eliglustat vergeleken met enzymvervangingstherapieën (ERT). Het gaat daarbij om de ERTs imiglucerase en velaglucerase alfa.

Effecten

De aanvrager heeft een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd waarbij er in de base-case analyse van is uitgegaan dat er geen verschil is tussen de behandelingen in de voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en de gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert dat voor behandelnaïeve patiënten het cumulatieve aantal levensjaren 55,90 en het aantal QALYs is 41,14 (27,10 met 1,5% discontering) is. Voor behandelde patiënten gaat het om 53,30 cumulatieve levensjaren en 38,37 QALYs (25,73 met 1,5% discontering).

Kosten

In het model zijn directe medische kosten en directe niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde totale kosten (gedisconteerd) per behandelnaïeve patiënt bedragen €6.373.302 en per behandelde patiënt €6.239.776. Volgens de aanvrager bedragen de gemiddelde incrementele kosten per patiënt -€186.919 ten opzichte van imiglucerase en -€186.996 ten opzichte van velaglucerase alfa voor behandelnaïeve patiënten en voor behandelde patiënten -€209.217 ten opzichte van imiglucerase en -€209.255 ten opzichte van velaglucerase alfa.

Het Zorginstituut gaat echter uit van een andere lagere dosering van de ERTs, zoals toegepast door de behandelaars in Nederland, waardoor ook de incrementele kosten veranderen. Volgens Zorginstituut Nederland zijn de gemiddelde incrementele kosten per patiënt €2.060.467 ten opzichte van imiglucerase en €2.060.390 ten opzichte van velaglucerase alfa voor behandelnaïeve patiënten en voor behandelde patiënten €2.293.582 ten opzichte van imiglucerase en €2.293.543 ten opzichte van velaglucerase alfa.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert dat eliglustat ten opzichte van enzymvervangings therapie kostenbesparend is, dat wil zeggen lagere totale kosten bij gelijke effectiviteit. Dit geldt voor zowel behandelnaïeve patiënten als voor behandelde patiënten. Echter het Zorginstituut heeft voor alle vergelijkingen berekend dat eliglustat tot meerkosten leidt ten opzichte van de enzymvervangings therapieën.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie 'duur tot stoppen met behandeling eliglustat'. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn 'gemiddelde uurloon', 'kans stoppen met behandeling eliglustat' en 'duur toediening ERT- thuis'. De parameter 'disconteringsvoet kosten' is niet meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat bij alle 1.000 simulaties eliglustat kostenbesparend is ten opzichte van enzymvervangings therapie. Bij alle 1.000 simulaties die de aanvrager deed was er dominantie voor eliglustat ten opzichte van de enzymvervangings therapieën. Echter de PSA zoals uitgevoerd door het Zorginstituut laat zien dat eliglustat in alle simulaties gepaard gaat met meerkosten ten opzichte van de enzymvervangings therapieën.

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met eliglustat een kostenbesparende interventie is voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van eliglustat bij de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn van voldoende methodologische kwaliteit is, maar wel met de kanttekening dat het Zorginstituut van mening is dat voor de dosering van ERT de gemiddelde in Nederland toegepaste dosering moet worden gebruikt. Hoewel er nog kritiekpunten op andere zaken zijn, zijn deze volgens het Zorginstituut niet belangrijk genoeg om de gehele analyse als onvoldoende te beoordelen.

Het Zorginstituut heeft ondermeer de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De dosering (42,4 U/kg) van de enzymvervangings therapieën (ERT) waarmee door de aanvrager wordt gerekend komt niet overeen met de gemiddelde dosering in Nederland (25 U/kg). Deze gemiddelde dosering komt ook overeen met het behandelprotocol in Nederland. Hierdoor worden de kosten van de behandeling met ERT in Nederland overschat wat ook grote gevolgen heeft voor de berekening van de incrementele kosten.
- De analyse techniek
 - De aanvrager geeft aan het maatschappelijke perspectief te hebben

gebruikt, maar geen productiviteitsverliezen mee te nemen. Deze zijn door de aanvrager alleen meegenomen als er verschil is tussen de behandelopties.

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
 - De aanvrager heeft voor zowel de kans op bijwerkingen en de kans op stoppen met behandelingen aangegeven dat die alleen de eerste drie jaar worden meegenomen. Dit komt niet overeen met het advies van de geraadpleegde experts. De aanvrager heeft echter aangetoond dat dit geen groot effect heeft op de uitkomsten.
 - Data over het zorggebruik gerelateerd aan ziektemanagement zijn gebaseerd op Britse data die niet zijn gevalideerd voor Nederland en ook niet te controleren is door het Zorginstituut. Het is daardoor onduidelijk of de geleverde zorg overeenkomt met de Nederlandse situatie.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - Uit het dossier is niet op te maken hoe en in welke mate de niet-Nederlandse inputdata, het model en de uitkomsten zijn gevalideerd voor de Nederlandse situatie.
- Resultaten analyses
 - Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de resultaten van de base-case analyse zoals uitgevoerd door de aanvrager. Dit is vooral het gevolg van de gebruikte dosering van de ERT in het model.
 - Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de resultaten van de gevoeligheidsanalyses zoals uitgevoerd door de aanvrager. Dit is met name het gevolg van de gebruikte dosering van de ERT in het model.

De kostenutiliteitsanalyse die de aanvrager heeft bepaald is dat eliglustat ten opzichte van ERT kostenbesparend is. Het Zorginstituut is echter van mening dat eliglustat niet kostenbesparend is ten opzichte van ERT, maar meerkosten tot gevolg heeft.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 augustus 2016.

Afkortingen

DS3	Disease Severity Scoring System (Ziekte specifieke score voor GD1)
ERT	Enzyme Replacement Therapies (enzymvervangings therapie)
GD1	Gaucher's Disease type 1 (Ziekte van Gaucher type 1)
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (incrementele kosteneffectiviteitsratio)
ICGG	International Collaborative Gaucher Group
QALY	Quality Adjusted Life Years (voor kwaliteit gecorrigeerde gewonnen levensjaren)
SRT	Substraatreductietherapie
SSC	Severe skeletal complications (ernstige skeletcomplicaties)

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van eliglustat (Cerdelga®) voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor eliglustat. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn".

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

De ziekte van Gaucher is een autosomale recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het glucosidase bèta zuur (GBA-)gen. Het gevolg is een deficiëntie van het lysosomale enzym beta-glucocerebrosidase. Dit enzym zorgt voor de splitsing van glucosylceramide (glucocerebroside) in glucose en ceramide. Door deze enzymdeficiëntie vindt er mensen met de ziekte van Gaucher een onvoldoende afbraak van glucocerebroside plaats waardoor dit substraat zich opstapelt in de lysosomen van macrofagen. Het gevolg hiervan is dat zogenaamde Gaucher-cellen worden gevormd wat resulteert in een secundaire pathologie, omdat de Gaucher-cellen de normale cellen verdringen. Deze cellen worden vooral aangetroffen in het beenmerg en de organen in de buik en dan vooral in de lever, milt en soms in de longen, nieren en het darmkanaal.¹

De ziekte van Gaucher type 1 komt het meest voor. Bij dit type komen voornamelijk bloedingsneigingen, vermoeidheid en afwijkingen aan het skelet voor. De manifestatie is verder klinisch variabel, waardoor de ziekte in enkele gevallen niet aan het licht komt. De meest voorkomende manifestaties zijn hepatosplenomegalie, trombocytopenie, anemie en skeletpathologie. De afwijkingen aan het skelet zijn vaak de meest invaliderende kenmerken en bestaan uit infiltratie van het beenmerg, osteonecrose, botpijn en botcrises, osteopenie en osteoporose, pathologische fracturen en groeistoornissen.

De ziekte is onbehandeld meestal progressief en dan bestaat het risico dat er na verloop van tijd irreversibele complicaties in verschillende organen ontstaan. De ziekte van Gaucher gaat gepaard met een toename van de morbiditeit en vroege mortaliteit. Bij een vroege manifestatie van de ziekte van Gaucher (in de kinderjaren) is er sprake van een ernstige vorm van de ziekte. Bij kinderen kan het verder leiden tot een groeiachterstand en een vertraagde puberteit. Pulmonale hypertensie is een complicatie van de ziekte van Gaucher en patiënten die een splenectomie hebben ondergaan hebben een verhoogd risico. Behandeling van de ziekte betekent meestal dat de noodzaak van een splenectomie afneemt en bij vroegtijdige behandeling lijkt ook het risico op pulmonale hypertensie af te nemen.

1.3 Epidemiologie

De ziekte van Gaucher komt wereldwijd voor bij ongeveer 1 in 75.000 geboorten. De prevalentie van de ziekte van Gaucher is voor Nederland geschat op 1,16 per 100.000 voor type 1, 2 en 3 gezamenlijk. De prevalentie van type 1 ziekte van Gaucher is 0,9 per 100.000.² Dit betekent dat er in Nederland 150 patiënten zijn met de ziekte van Gaucher type 1.

Gegevens uit de GIP databank laten zien dat er in 2014 in totaal 61 patiënten in Nederland werden behandeld.³ Volgens experts van het Nederlandse expertisecentrum voor de ziekte van Gaucher, het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, worden de meeste symptomatische patiënten met de ziekte van Gaucher die een behandeling nodig hebben momenteel behandeld. Het aantal behandelnaïeve patiënten dat op korte termijn behandeling nodig heeft is volgens dezelfde experts beperkt.⁴

Er kan onderscheid worden gemaakt tussen twee groepen: symptomatische behandelnaïeve patiënten die starten met de behandeling en stabiele behandelde patiënten die overstappen naar behandeling met eliglustat of doorgaan met hun huidige behandeling. Behandelnaïeve patiënten zijn de nieuwe patiënten en de stabiele behandelde patiënten zijn onderdeel van de prevalentie populatie.

1.4 Ziektebelasting

De ziekte van Gaucher type 1 wordt gekenmerkt door een heterogeen klinisch fenotype en variatie in leeftijd bij diagnose. Daardoor zijn er volgens de aanvrager verschillen te zien van het effect op de kwaliteit van leven tussen de patiënten. Ziektegerelateerde klachten die de grootste impact hebben op de kwaliteit van leven zijn pijn, vermoeidheid en fysieke beperkingen als gevolg van de ziekte. Chronische pijn is voornamelijk in de botten en de buik vaak te zien.

Volgens de aanvrager zijn er beperkte data over de kwaliteit van leven van onbehandelde patiënten. Daarentegen zijn er wel studies beschikbaar over de kwaliteit van leven van patiënten die behandeld worden met enzymvervangings therapie. In die studies is vooral gebruik gemaakt van de SF-36 en die studies laten zien dat patiënten met de ziekte van Gaucher vooral een lagere kwaliteit van leven hebben op de domeinen gerelateerd aan fysiek functioneren, algemene gezondheid en vitaliteit.⁵

Bij patiënten bij wie het skelet was aangedaan als gevolg van de ziekte van Gaucher was de kwaliteit van leven lager dan in de algemene populatie. Na behandeling met imiglucerase gedurende 48 maanden waren de scores weer vergelijkbaar met de algemene bevolking.⁶

Er is geen informatie beschikbaar over de invloed op productiviteit. Daarom geeft de aanvrager aan dat de conservatieve aanname is gedaan dat de ziekte van Gaucher niet gerelateerd is aan enige productiviteitsverliezen.

In de studies ENGAGE⁷ en ENCORE⁸ was de gemiddelde leeftijd 19 jaar. De

gemiddelde levensverwachting voor de algemene Nederlandse bevolking is ongeveer 80 jaar. Dat betekent dat gemiddeld een persoon nog 61 jaar te leven heeft. Uit het gebruikte model van de aanvrager komt naar voren dat patiënten nog 58,30 jaar te leven hebben. Patiënten verliezen dus 2,7 jaar van hun leven. Het aantal QALYs voor gezonde mensen is $61 \cdot 0,85$ (51,85 QALYs), waarbij 0,85 de gemiddelde kwaliteit van leven is gedurende iemands leven. Patiënten met de ziekte van Gaucher verliezen dus 2,7 jaar. Uit het model blijkt dat een gemiddelde patiënt met de ziekte van Gaucher gemiddeld ongeveer 27 QALYs (gedisconteerd) genereert en ongeveer 40 zonder discontering. De ziektelast van patiënten met de ziekte van Gaucher is daarom 0,77 ($= 40/51,85$).

1.5

Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van eliglustat in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in eliglustat in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van eliglustat ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

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 opdracht van de aanvrager in PubMed op 23 december 2015. De volgende zoektermen werden gebruikt: Gaucher AND (cost AND effectiveness). Er werden 13 verschillende studies gevonden. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabel 1 geeft weer welke van de gevonden studies zijn gebruikt.

Tabel 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeksofzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Fase 2	Open-label, single arm	26	GD1 niet eerder behandeld gedurende minstens 12 maanden voorafgaand aan de studie	<u>Interventie:</u> 50/ 100/150mg b.i.d. eliglustat tartraat	52 weken primaire analyse periode en tot 4 jaar extensie	<u>Primair:</u> % patiënten met een vooraf gedefinieerde verbetering in minstens 2 van 3 parameters (volume van de milt, hemoglobinegehalte en aantal bloedplaatjes) <u>Secundair:</u> veranderingen in volume van de lever en de milt, veranderingen in hemoglobinegehalte en aantal bloedplaatjes en veranderingen in het optreden van botziekte en ziekte-gerelateerde biomarkers
Fase 3, ENGAGE (Mistry et al. 2015) ⁷	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd	40	GD1	<u>Interventie:</u> 50 of 100mg b.i.d. eliglustat tartraat (n=20) <u>Controle:</u> 2 dd placebo (n=20)	39 weken primaire analyse periode (dubbelblind) en gegevens van open-label extensie tot 18 maanden	<u>Primair:</u> % verandering in volume van de milt <u>Secundair:</u> absolute verandering in hemoglobinegehalte; % verandering in volume van de lever; % verandering in aantal bloedplaatjes
Fase 3, ENCORE (Cox et al. 2015) ⁸	Gerandomiseerd, open-label, actieve controle	160	GD1 eerder behandeld met ERT en stabiel op die behandeling	<u>Interventie:</u> 50/100/150mg b.i.d. eliglustat tartraat (n=106) <u>Controle:</u> Eénmaal per twee weken imiglucerase 15-65 IU/kg Q2W (n=54)	52 weken primaire analyse periode en gegevens tot 24 maanden	<u>Primair:</u> % patiënten met stabiliteit van zowel hemoglobinegehalte als aantal bloedplaatjes en volume van de milt en de lever binnen vooraf gespecificeerde waarden. Voor de FDA is ook het verschil in percentage verandering van het miltvolume na 52 weken geanalyseerd. <u>Secundair:</u> T- en Z-scores voor bone mineral density; hemoglobinegehalte en aantal bloedplaatjes; volumes van de milt en de lever.

Fase 3, EDGE	Gerandomiseerd, dubbelblind, twee doseringen	170	GD1	<u>Interventie:</u> 100 mg of 200 mg <u>o.d.</u> eliglustat tartraat <u>Controle:</u> 50 of 100 mg b.i.d. eliglustat tartraat	52 weken
-----------------	--	-----	-----	--	----------

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

Op dit moment zijn er drie verschillende enzymvervangingstherapieën (imiglucerase, velaglucerase alfa en taliglucerase alfa) beschikbaar voor de ziekte van Gaucher type 1. Daarvan zijn alleen de eerste twee beschikbaar in Nederland. Daarnaast is er een orale substraatreductietherapie, miglustat, goedgekeurd voor patiënten met milde tot matige ziekte van Gaucher type 1 voor patiënten die niet kunnen worden behandeld met ERT. Volgens de aanvrager is miglustat daarmee een tweedelijnsbehandeling en daarom geen geschikte vergelijkende behandeling. Daarom zijn de vergelijkende behandelingen in het model imiglucerase en velaglucerase alfa.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de keuze voor de vergelijkende behandeling. Daarbij wil het Zorginstituut wel aangeven dat er in de berekeningen moet worden uitgegaan van de in Nederland gangbare dosering.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke therapeutische waarde met een ander middel volstaat ook een kostenminimalisatieanalyse (KMA). In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met eliglustat aan te kunnen tonen. Hierbij is er in de base-case analyse er wel door de aanvrager vanuit gegaan dat eliglustat in vergelijking met de vergelijkende behandelingen een gelijke invloed heeft op de kwaliteit van leven.

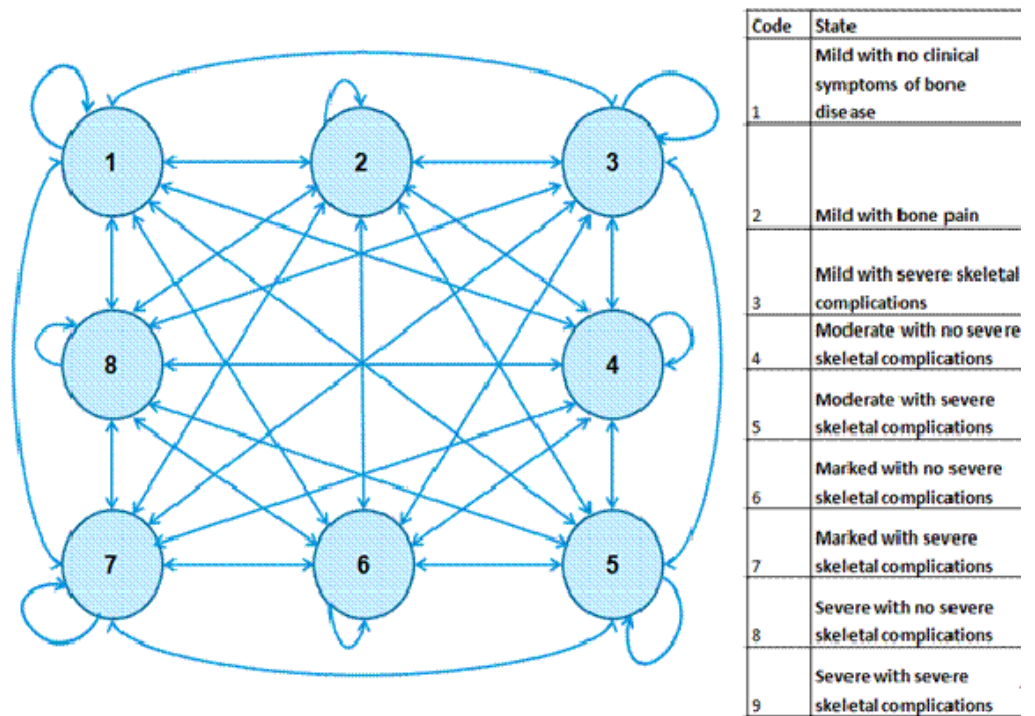
Economisch model

Modelstructuur

De aanvrager geeft aan dat er een model is ontwikkeld op de kosten en uitkomsten van een hypothetische patiënt die ofwel behandeld is en met behandeling start (eliglustat of ERT) of een patiënt die al behandeld wordt en doorgaat met diezelfde behandeling of overstapt naar eliglustat.

Het gebruikte model is een Markov cohort model waarin patiënten overgaan tussen negen gezondheidstoestanden gebaseerd op hematologische en viscerale symptomen en de aanwezigheid van specifieke symptomen of manifestaties van botziekte. De transitiekansen tussen gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de efficacy data van de ENCORE en ENGAGE studies en op informatie van een deel van de patiënten in de International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. QALY's (quality adjusted life years) worden bepaald door de tijd die patiënten spenderen in specifieke gezondheidstoestanden en worden gecorrigeerd voor de bijwerkingen en kenmerken van de behandeling.

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Voor de duidelijkheid van het figuur is de gezondheidstoestand dood niet weergegeven in de grafische weergave van de modelstructuur.



Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor eliglustat bij langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn.

Gezondheidstoestanden

Het model bestaat uit tien gezondheidstoestanden, waarvan negen ziekte-toestanden en een toestand dood. De toestanden gerelateerd aan de ziekte zijn gedefinieerd met behulp van de ziekte-ernst score categorieën (mild, matig, aanmerkelijk (marked) en ernstig) en de aanwezigheid van specifieke botziekte symptomen en/of manifestaties (botpijn of ernstige skeletcomplicaties). De Gaucher ziekte-ernst score (DS3) is ontwikkeld om patiëntcohorten in klinische studies beter te definiëren en het monitoren van patiënten te standaardiseren. De score is gebaseerd op ziekteparameters gerelateerd aan skeletontwikkeling (42% van de score), hematologische betrokkenheid (32% van de score) en viscerale betrokkenheid (26% van de score). De kenmerken van botziekte componenten die gebruikt worden bij het bepalen van DS3 scores en categorieën zijn in het model gebruikt als onderscheidend kenmerk om de negen ziektespecifieke gezondheidstoestanden te definiëren. Botpijn wordt daarbij beoordeeld over de afgelopen 30 dagen terwijl ernstige skeletcomplicaties worden beoordeeld over de afgelopen 12 maanden.

Patiënten kunnen in elke cyclus in dezelfde gezondheidstoestand blijven, overgaan naar een ernstigere gezondheidstoestand, overgaan naar een betere (minder ernstige) gezondheidstoestand of sterven. Patiënten kunnen overgaan naar andere gezondheidstoestanden op basis van hun toestand in de vorige cyclus. Bij het overgaan tussen toestanden vergaren patiënten levensjaren en gezondheidstoestand specifieke kosten en utiliteiten.

Modelaannames

In tabel 2 is een overzicht te zien van de aannames in het model zoals gerapporteerd door de aanvrager.

Tabel 2: Overzicht van gedane aannames

<i>Aanname</i>	<i>Bron</i>
Voor de met ERT-behandelde patiënten wordt in de base-case analyse van het model een gelijke efficacy als gevonden in de klinische studie aangenomen	Komt overeen met de ENCORE studie. Veranderingen in de op DS3-gebaseerde toestanden in de ENCORE studie zijn van baseline tot het einde van de studie vergelijkbaar tussen de behandelingen
Transitiekansen zoals gezien in de eliglustat arm van de ENGAGE studie zijn gebruikt voor alle vergelijkende behandelingen in de behandelnaïeve patiëntenpopulaties	Er zijn onvoldoende studie data die de verschillende behandelingen vergelijken voor behandelnaïeve patiënten
Patiënten die stoppen met behandeling worden verder behandeld met of imiglucerase of velaglucerase alfa. Patiënten gaan verder door het model met dezelfde transitiekansen als voordat ze stopten met behandeling.	Er is gebrek aan geschikte data voor deze specifieke patiëntenpopulatie over de gevolgen van het stoppen met de behandeling. Door het toepassen van dezelfde transitiekansen voor alle behandelopties verwacht de aanvrager geen grote invloed op de incrementele resultaten.
In de berekening van ERT geneesmiddelenkosten wordt aangenomen dat er geen aangebroken ampullen worden opgebruikt bij de behandeling van andere patiënten	Verspilling van ampullen is verwaarloosbaar
Startleeftijd voor behandelnaïeve patiënten is 16 jaar en 19 jaar voor behandelde patiënten	Overeenkomstig met minimale leeftijd in respectievelijk de ENGAGE en ENCORE studies
Behandelnaïeve patiënten en behandelde patiënten met een ongeschonden milt krijgen geen splenectomie	Opinie klinisch expert (dr. Weinreib) en een review van ICGG data die laten zien dat patiënten geen splenectomie krijgen na start van behandeling
Aan de toediening van ERT gerelateerde bijwerkingen zoals infusiereacties zijn indirect meegenomen via de utiliteiten afkomstig uit het ICGG register	Conservatieve aanname

Cyclusduur en cohortgrootte

De cyclusduur van het model is 1 jaar. Verder wordt er door de aanvrager een half-cyclus correctie toegepast in het model. Een hypothetisch cohort van één 'gemiddelde' patiënt is gevolgd over de tijd. Volgens de aanvrager zijn de kenmerken van deze gemiddelde patiënt afhankelijk van de patiëntenpopulatie die bekeken wordt. Daarbij gaat het om de startleeftijd, verdeling over de gezondheidstoestanden op baseline en korte termijn overgangskansen.

Moment van instroom in model

De initiële verdeling van het patiëntcohort over de gezondheidstoestanden is gebaseerd over de verdeling van de baseline DS3 score van de patiënten in de ENGAGE studie (voor ERT naïeve patiënten) of de ENCORE studie (patiënten die behandeld worden met ERT) afhankelijk van welke patiëntenpopulatie wordt geanalyseerd. Dit komt overeen met de patiënten in de klinische studies.

Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. De aanvrager geeft aan dat er in het model een tijdshorizon van 100 jaar is gebruikt, waarbij een zeer klein deel van de patiënten (<0,1%) ouder dan 100 jaar wordt.

Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De aanvrager geeft aan dat de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief is uitgevoerd, maar dat de kosten van productiviteitsverliezen niet zijn meegenomen. Echter productiviteitsverliezen zijn wel meegenomen als die optreden bij ERT toediening. Volgens de aanvrager zijn buiten de directe medische kosten alleen die kosten meegenomen die leiden tot verschillen tussen de verschillende behandelopties. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat er geen andere redenen zijn om aan te nemen dat er door andere factoren verschillen kunnen ontstaan in de productiviteitsverliezen tussen de groepen.

Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek.

2.4

Inputgegevens

Studiepopulatie

Volgens de aanvrager is de studiepopulatie in het model hetzelfde als de patiënten in de ENGAGE en ENCORE studies. Welke studie er gebruikt is hangt af van de patiëntenpopulatie waarnaar gekeken wordt. Voor therapienaïeve patiënten wordt volgens de aanvrager de startleeftijd van 16 jaar (ENGAGE) gebruikt en voor de eerder behandelde patiënten de startleeftijd van 19 jaar (ENCORE). In het model wordt de minimumleeftijd gebruikt uit de klinische studies en niet de gemiddelde leeftijd. In het model is het lichaamsgewicht tijdens de hele analyseperiode constant wat niet realistisch is. De aanvrager geeft aan dat dit constante gewicht een conservatieve assumptie is. Verder wordt door de aanvrager aangegeven dat een hoger gewicht leidt tot hogere ERT-doseringen en daarmee ook tot hogere kosten voor behandeling met ERT.

Volgens de aanvrager is het vanwege het gebrek aan data niet mogelijk om de baselinekarakteristieken van de patiënten in de klinische studies te vergelijken met de Nederlandse patiënten. Er zou volgens de aanvrager geen reden zijn om aan te nemen dat er klinisch relevante verschillen zijn in deze patiëntenkarakteristieken.

Effectiviteit

Baseline verdeling over gezondheidstoestanden

De spreiding in de patiëntenkarakteristieken in de eerste cyclus van de behandelnaïeve en behandelde patiënten zijn afkomstig uit de ENGAGE en ENCORE studies. In deze verdeling zijn alle geïncludeerde patiënten meegenomen. Echter vanwege de inclusiecriteria van de studies zijn de meest ernstige patiënten niet meegenomen in de studies wat kan resulteren in problemen met het modelleren van deze categorie patiënten. Tabel 3 geeft een overzicht van de verdeling van de patiënten op baseline over de verschillende gezondheidstoestanden.

Tabel 3: Baseline verdeling over gezondheidstoestanden

	ENCORE ^{8, a}	ENGAGE ^{7, b}
Mild	77,12%	17,50%
Mild met bot/gewrichtspijn	12,71%	0%
Mild met SSC	0%	0%
Matig	10,17%	77,5%
Matig met SSC	0%	0%
Aanmerkelijk	0%	5%
Aanmerkelijk met SSC	0%	0%
Ernstig	0%	0%
Ernstig met SSC	0%	0%

SSC: ernstige skeletcomplicaties (severe skeletal complications)

a: eerder behandelde patiënten met ERT, of overstappers

b: therapienaïeve patiënten

Transitiekansen

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt verkregen uit de volgende klinische studies: ENGAGE en ENCORE klinische studies.^{7,8}

Korte termijn

De transitiekansen voor de eerste cyclus van het model zijn afkomstig van de ENGAGE en ENCORE studies.^{7,8} Omdat er onvoldoende studiedata is om de verschillende behandelingen voor behandelnaïeve patiënten met elkaar te vergelijken, zijn de eliglustat specifieke kansen gebruikt voor de behandelnaïeve patiënten. Deze kansen komen rechtstreeks uit de eliglustat-arm van de ENGAGE studie.⁷ Voor patiënten die met ERT behandeld worden is in de base-case analyse aangenomen dat alle ERT behandelingen even effectief zijn en daarvoor wordt de gepoolde efficacy van eliglustat en imiglucerase gebruikt.

Lange termijn

Data uit de DS3 Score Study, een substudie binnen de ICGG Gaucher Registry, zijn gebruikt om de jaarlijkse transitiekansen na de eerste cyclus te schatten. Alle transitiekansen zijn berekend met behulp van de distributies van de DS3 scores zoals aangegeven in het model en of patiënten nog een intacte milt hebben. In het model zijn de jaarlijkse transitiekansen voor jaar 1 naar jaar 2, jaar 2 naar jaar 3, jaar 3 naar jaar 4 en jaar 4+ na het starten van de behandeling voor de behandelnaïeve patiënten toegepast. Bij de patiënten die al behandeld werden is uitgegaan van de transitiekansen van jaar 4+ voor alle cycli.

De lange termijn transitiekansen zijn berekend met regressievergelijkingen die gefit

zijn op de patiëntendata uit de DS3 Score Study. Daarbij zijn verschillende vergelijkingen gemaakt voor de verschillende behandelgroepen. In de vergelijkingen zijn als covariabelen 'tijd op behandeling', 'initiële DS3 categorie' en 'status van de mild' meegenomen.

Mortaliteit

In het model is een specifiek voor de ziekte van Gaucher type 1 sterfteprofiel gebruikt. Hiervoor is een vergelijking gemaakt die is gefit op een overlevingstabel voor Gaucher patiënten.⁹ Het model gebruikt de ziektespecifieke sterfte zolang de leeftijdsspecifieke sterftekans niet lager is dan de overeenkomstige sterftekans voor de algemene Nederlandse populatie. Wanneer die wel lager is dan wordt de sterftekans voor de algemene Nederlandse populatie gebruikt. Uit het model blijkt dat het gaat om een Gompertz curve. Uit de fit statistics blijkt dat generalized gamma de beste fit geeft. Van de geplote curves heeft Gompertz de meeste adequate fit ten opzichte van de geobserveerde data uit de overlevingstabel.

Stoppen met behandelen

De kans op stoppen met behandelen is afkomstig uit de ENCORE studie.⁸ Voor eliglustat is de kans afkomstig van de eliglustat-arm en voor alle ERT-behandelingen is die afkomstig van de imiglucerase-arm. Daarbij is aangenomen dat de kans op stoppen met behandelen hetzelfde is bij alle ERT-behandelingen. Een overzicht van de kansen is te zien in tabel 4.

Tabel 4: Jaarlijkse kans op stoppen met behandelen.

<i>Behandeling</i>	<i>Behandelnaïeve patiënten</i>	<i>Stabiele behandeling patiënten</i>	<i>Bron</i>
Eliglustat	6,52%	1,89%	9
Imiglucerase	5,88%	1,51%	9
Velaglucerase	5,88%	1,51%	Aanname

Bijwerkingen

De aanvrager geeft aan dat alleen die bijwerkingen zijn meegenomen in de analyse die bij meer dan 2% van de patiënten voorkwam en meer dan bij de placebo. Voor imiglucerase of velaglucerase zijn op basis van deze criteria geen extra bijwerkingen meegenomen. De duur van de kans op bijwerkingen is 3 jaar, waardoor alleen in de eerste drie jaar van het model een bijwerking kan optreden. Dit komt echter niet overeen met het advies van de experts die bij de constructie van het model zijn geraadpleegd. Volgens de aanvrager blijkt echter uit extra analyses dat een langere duur van kans op bijwerkingen een te verwaarlozen effect heeft op de resultaten. Een overzicht van de kans op bijwerkingen is te zien in tabel 5, alle data zijn afkomstig van de desbetreffende SmPC.

Tabel 5: Jaarlijkse kans op bijwerkingen per behandeling en populatie

	<i>Behandelnaïef</i>			<i>Stabiel behandeling</i>		
	<i>eliglustat</i>	<i>imiglucerase</i>	<i>velaglucerase</i>	<i>eliglustat</i>	<i>imiglucerase</i>	<i>velaglucerase</i>
Hoofdpijn	23,91%	11,76%	35,19%	13,21%	1,54%	30%
Diaree	13,04%	0%	16%	12,26%	7,69%	10%
Buikpijn	6,52%	0%	21,62%	10,38%	1,54%	15%

Kwaliteit van leven/utiliteiten

De aanvrager geeft aan dat eliglustat qua effectiviteit vergelijkbaar is met de enzymvervangings therapieën. Hierdoor is er geen verschil in mortaliteit, kwaliteit

van leven en overgang tussen gezondheidstoestanden. Echter er is wel een verschil in de kans op bijwerkingen tussen de behandelingen, maar hier zijn geen disutiliteiten voor meegenomen door de aanvrager.

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft directe medische kosten en directe niet-medische kosten meegenomen in het model. Volgens de aanvrager zijn er dus geen indirecte niet-medische kosten of kosten voor productiviteitsverliezen meegenomen. Dit is volgens de aanvrager gedaan omdat een Nederlandse expert heeft aangegeven dat maar een klein aantal patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 als gevolg van de ziekte moet stoppen met werken. De aanvrager geeft aan dat er geen redenen zijn om aan te nemen dat er op dit punt verschillen zijn tussen de behandelingen. Er zijn in het model daarom alleen productiviteitsverliezen meegenomen gerelateerd aan de toediening van ERT.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2015.

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De volgende kosten zijn meegenomen door de aanvrager in het model: geneesmiddelenkosten (eliglustat, imiglucerase alfa en velaglucerase), de test op de metabole omzettingssnelheid van eliglustat, toediening van ERT-infuus, behandeling met bisfosfonaten, routine controles bij expertisecentrum en acute zorg in het ziekenhuis. Daarnaast zijn volgens de aanvrager ook eerstelijnszorg, basiszorg in het ziekenhuis, en maatschappelijke dienstverlening meegenomen in het model.

De kosten voor eliglustat zijn gebaseerd op de prijs per capsule (€413,88) en de dagelijkse dosering. Daarbij geeft de aanvrager aan dat er in een conservatieve schatting van uit is gegaan dat een patiënt twee capsules per dag gebruikt. Echter voor een deel van de patiënten (ongeveer 5%), de trage metaboliseerders, wordt een capsule per dag aangeraden. In het model is er uitgegaan van een gewogen gemiddelde. De prijzen voor ERT (imiglucerase alfa en velaglucerase alfa) zijn door de aanvrager gebaseerd op de Z-index van juli 2015. De jaarlijkse kosten zijn berekend door de gemiddelde ERT-dosering in de ENCORE studie ($41,4 \text{ U/kg} * 69,7 \text{ kg}$)/400 U af te ronden naar de dichtstbijzijnde complete ampul en die te vermenigvuldigen met de prijs per ampul (€1.568,54). Hierbij is aangenomen dat de gemiddelde patiënt 69,7 kg weegt. In het model wordt uitgegaan van een constant gewicht. Volgens de aanvrager is dat een conservatieve aanname, omdat er bij een hoger gewicht ook meer ERT gegeven moet worden. De aanvrager vermeldt daarbij niet dat patiënten elke twee weken een infuus krijgen. Uit gegevens van het Nederlandse expertisecentrum in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam blijkt dat de gemiddelde dosering in de ENCORE studie niet overeen komt met de gemiddelde dosering in Nederland. Die is namelijk 25 U/kg (range 15-60 U/kg), hetgeen gemiddeld ruim 16 U/kg lager is dan de dosering waarmee de aanvrager rekent. Dit wordt ook vermeld door de aanvrager in de kostenconsequentieraming. De gemiddelde (gewogen gemiddelde) jaarlijkse behandelkosten met eliglustat zijn €293.773,17. De gemiddelde jaarlijkse behandelkosten uitgaande van een gewicht van 69,7 kilo en de gemiddelde Nederlandse dosering van 25 U/kg is €179.504,07.

Voor de toediening van ERT wordt onderscheid gemaakt tussen drie verschillende manieren waarop de intraveneuze infusie kan plaatsvinden. Daarbij wordt aangegeven dat het om thuis (48%), thuis met hulp van verpleegkundige (48%) of poliklinisch in het ziekenhuis (4%). Deze verdeling is gebaseerd op expert opinie van een klinisch expert, waarbij is aangenomen dat van alle infusies thuis 50% de hulp van een verpleegkundige krijgt. Dit zou, volgens de aanvrager, blijken uit gegevens van de thuiszorgorganisatie die de infusies verzorgt. Voor het berekenen van de kosten in het model is er gebruik gemaakt van een gewogen gemiddelde. De kosten zijn te vinden in tabel 6a. De kosten van bijwerkingen zijn ook te vinden in tabel 6a. Voor de kosten van de behandeling van diarree is het gemiddelde van loperamide, metronidazol en feces cultuur gebruikt.

Tabel 6a: Directe medische kosten – medicijnen en kosten bijwerkingen (2015 €)

Zorggebruik	Kosten	Bron
Eliglustat (per verpakking 56 capsules)	€23.177,37	Opgave fabrikant
Imiglucerase (400 U ampul)	€1.568,54	Z-index juli 2015
Velaglucerase (400 U ampul)	€1.568,54	Z-index juli 2015
Toediening ERT (per toediening)		
Thuis	€0	Aanname
Thuis met hulp verpleegkundige	€38,72	Aanname en kostenhandleiding 2010 ¹³
Poliklinisch (hematologie)	€277,68	Expert opinie en Kostenhandleiding 2010 ¹³
Metaboliseerder test (eenmalig voor start met eliglustat)	€185,86	DBC declaratiecode 070007 2015
Bijwerkingen (behandeling, per keer)		
Hoofdpijn	€30,98	Aanname 1 bezoek aan huisarts
Diarree	€105,67	Aanname 1 bezoek aan huisarts + medicatie
Buikpijn	€30,98	Aanname 1 bezoek aan huisarts

In het model worden jaarlijkse profielen voor het zorggebruik voor elke gezondheidstoestand toegepast. In dat profiel is het percentage patiënten dat gebruikt maakt van bepaalde zorg en het gemiddelde aantal eenheden dat patiënten hebben gebruikt meegenomen. Dit zorggebruik is afgeleid van Britse richtlijnen voor het monitoren van patiënten, de resultaten van een vragenlijst onder 132 patiënten in het Verenigd Koninkrijk en feedback op de huidige behandeling van de ziekte van Gaucher vanuit een gespecialiseerd centrum in het Verenigd Koninkrijk. Echter die bronnen zelf zijn niet te controleren door het Zorginstituut, omdat deze gegevens niet door de aanvrager zijn aangeleverd. Daarnaast mist er een onderbouwing waarom deze Britse gegevens geschikt zijn voor Nederland.

De aanvrager geeft zelf aan dat de ziektemanagement kosten mogelijk een onderschatting zijn omdat de kosten van de zorg voor de ernstige gezondheidstoestanden mogelijk onderschat zijn. Er zijn hier echter geen extra gevoeligheidsanalyses voor gedaan door de aanvrager.

Verder geeft de aanvrager aan dat het zorggebruik is aangepast door Nederlandse prijzen in plaats van Britse prijzen te gebruiken. Het blijft echter onduidelijk of er

nog andere aanpassingen zijn gedaan en of de data over het zorggebruik (eenheden) een goede weergave zijn van het zorggebruik in Nederland. De gebruikte prijzen zijn te vinden in tabel 6b. Daarnaast valt het op dat de kosten voor een bezoek aan de polikliniek of 'consultant clinic visit' erg hoog zijn in verhouding met de kosten zoals die hiervoor staan gemeld in de kostenhandleiding. De kosten voor dit bezoek zijn volgens de aanvrager gebaseerd op een artikel van Van Dussen et al. waarbij het gemiddelde is genomen van de range van kosten voor 'In-hospital day-care treatment'. Echter, hierin gaat het om kosten van zowel polikliniekbezoek als van dagopname, waardoor het gemiddelde niet geschikt is. Het is daarnaast onduidelijk waarom er is gekozen voor de kosten van een dagopname in plaats van voor een bezoek aan de polikliniek.

Tabel 6b: Directe medische kosten – ziektemanagement (2015 €)

Zorggebruik	Kosten	Bron
Huisarts (<i>per bezoek</i>)	€30,98	Kostenhandleiding ¹³
Psychotherapeut (<i>per bezoek</i>)	€85,18	Kostenhandleiding ¹³
Oefentherapie (<i>per bezoek</i>)	€35,00	Kostenhandleiding ¹³
Psycholoog - eerstelijns (<i>per bezoek</i>)	€88,50	Kostenhandleiding ¹³
Ergotherapeut (<i>per bezoek</i>)	€24,34	Kostenhandleiding ¹³
Fysiotherapeut (<i>per bezoek</i>)	€39,83	Kostenhandleiding ¹³
Verpleegkundige – bezoek aan polikliniek (1 uur)	€142,71	Kostenhandleiding ¹³
Huisarts – telefonisch consult Verpleegkundige – telefonische afspraak	€15,49	Aanname kosten telefonische afspraak huisarts ¹³
Arts – bezoek aan polikliniek	€618,96	Aanname dagopname AMC ¹³
Monitoring – volledig bloedonderzoek	€10,64	Tarientabel DBC zorgproducten 2015
Monitoring – beenmerg, MRI	€283,87	Tarientabel DBC zorgproducten 2015
Monitoring – Dexa scan	€109,09	Tarientabel DBC zorgproducten 2015
Monitoring – beeldvormende techniek buik voor grootte milt en lever	€234,57	Tarientabel DBC zorgproducten 2015
Ziekenhuisverblijf per keer – lever- en longgerelateerde ziekten	€2.950	DBC code 0322-1803-090501003
Ziekenhuisverblijf per keer – orthopedisch gerelateerd	€9.222	DBC code 0305-1801-131999104
Ziekenhuisverblijf per keer – orthopedisch gerelateerd maar geen heup-/gewrichts vervanging	€1.845	DBC code 0305-1801-131999251
Bezoek aan spoedeisende hulp	€151	Kostenhandleiding ¹³
Maatschappelijk werker (<i>per uur</i>)	€71,91	Kostenhandleiding ¹³
Thuiszorg (<i>per uur</i>)	€38,72	Kostenhandleiding ¹³

Alfa/huishoudelijke hulp (housing worker) (per uur)	€27,98	Kostenhandleiding ¹³
--	--------	---------------------------------

De onderverdeling van de ziektemanagement kosten en de totale kosten staan vermeld in tabel 7.

Tabel 7: Ziektemanagement kosten per jaar (2015, €)

	<i>Eerstelijns zorg</i>	<i>Ziekenhuis- specialistisch</i>	<i>Ziekenhuis - acuut</i>	<i>Maatschappelijke dienstverlening</i>	<i>Bisfosfonaten</i>	<i>Totaal</i>
1. Mild	€28,78	€1,897,41	€0,00	€0,00	€0,00	€1.926,19
2. Mild met bot/gewrichtspijn	€122,56	€1.900,68	€0,00	€0,00	€2,70	€2.025,94
3. Mild met SSC	€256,79	€2.511,07	€2.599,11	€160,63	€2,70	€5.369,66
4. Matig	€35,84	€2.135,25	€0,00	€0,00	€2,70	€2.173,78
5. Matig met SSC	€256,79	€2.522,52	€2.599,11	€160,63	€12,14	€5.390,56
6. Aanmerkelijk	€122,56	€2.757,09	€1.475,00	€160,63	€12,14	€4.366,80
7. Aanmerkelijk met SSC	€256,79	€2.757,09	€4.074,11	€160,63	€12,14	€7.100,13
8. Ernstig	€122,56	€2.757,09	€1.475,00	€160,63	€12,14	€4.366,80
9. Ernstig met SSC	€256,79	€2.757,09	€4.074,11	€160,63	€12,14	€7.100,13

De eerstelijnszorg omvat de kosten van de huisarts en verschillende paramedici (fysiotherapeut, oefentherapie, psycholoog, psychotherapeut en ergotherapeut). Het is aangenomen dat het aantal bezoeken aan de huisarts toeneemt bij een hogere ziekte-ernst en fysiotherapie en ergotherapie zijn gerelateerd aan skeletcomplicaties. Het gebruik van andere zorg is onafhankelijk van ziekte-ernst en is gebaseerd op een studie van Wyatt et al.¹⁴

Bisfosfonaten worden gebruikt voor de behandeling van osteoporose, wat vaak voorkomt bij patiënten met de ziekte van Gaucher. De totale kosten van bisfosfonaten berekend door de jaarlijkse kosten, zijnde €134,91 (gewogen gemiddelde van drie middelen), vermenigvuldigd met de maximale behandelduur met bisfosfonaten van 6 jaar zijn over een periode van 30 jaar uitgespreid.

Onder de noemer ziekenhuis-specialistisch gaat het om bezoeken aan de specialist, ondersteuning van een verpleegkundige en controleonderzoeken (hematologisch, orgaanvolume, beenmerg en botdichtheid). Dit zorggebruik is gebaseerd op Britse expert opinie. Alle patiënten gaan naar een gespecialiseerd ziekenhuis voor deze consulten en onderzoeken. Daarnaast zorgen verpleegkundigen voor de controles en zorgen via tweewekelijkse telefonische consulten dat patiënten de benodigde zorg ontvangen. De controleonderzoeken zijn gebaseerd op de Britse richtlijnen, maar op basis van Britse expertopinie zijn ze aangepast aan de ziekte-ernst. Er wordt daarbij aangenomen dat elke vijf jaar het beenmerg wordt getest, dat de frequentie van het meten van de botdichtheid toeneemt als er sprake is van osteoporose en dat frequentie van het gebruik van verschillende beeldvormende technieken voor de buik (abdominal imaging) voor het controleren van de grootte van de milt en lever toeneemt per DS3 score. De monitoringskosten zijn daarbij gebaseerd op de Tarieventabel DBC Zorgproducten 2015. Het blijft echter onduidelijk of dit zorggebruik ook valide is voor Nederland.

Onder ziekenhuis-acute zorg worden bezoeken aan de spoedeisende hulp en algemene bezoeken aan het ziekenhuis, zoals voor orthopedie gerelateerde bezoeken voor gewrichtsvervanging, avasculaire breuk necrose (fracture avascular necrosis) en/of lytische laesies. De kosten voor verblijf in het ziekenhuis vanwege het vervangen van een gewricht is een gewogen gemiddelde voor schouder, knie en

heup vervangingsoperaties. De kosten voor ziekenhuisopnames voor lever/long gerelateerde ziekten, orthopediegerelateerde zorg (zowel met en zonder gewrichtsvervanging) zijn gebaseerd op Nederlandse DBC codes. Het blijft echter onduidelijk of dit zorggebruik ook valide is voor Nederland.

De kosten van maatschappelijke dienstverlening zoals maatschappelijk werk en thuiszorg is meegenomen voor alle patiënten met ernstige skeletcomplicaties en aanmerkelijke of ernstige ziekte. Het aantal bezoeken is afkomstig van een studie die gedaan is door Wyatt et al.¹⁴ De kosten zijn gebaseerd op de kostenhandleiding uit 2010.¹³

Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

In het dossier geeft de aanvrager aan dat er geen reiskosten worden meegenomen in het model. Uit het model komt echter naar voren dat alleen de reiskosten worden meegenomen die gerelateerd zijn aan de behandeling met ERT. Volgens de aanvrager is dit gedaan, omdat er alleen dan verschillen zijn tussen de behandelopties. De aanvrager gaat er vanuit dat de gemiddelde reiskosten per kilometer €0,84 bedragen en dat patiënten in gelijke mate openbaar vervoer, auto en taxi gebruiken. Daarnaast is aangenomen dat de gemiddelde afstand die patiënten moeten reizen naar het ziekenhuis 50 kilometer is. Voor deze afwijking van de kostenhandleiding (gemiddelde afstand 7 kilometer) is gekozen omdat patiënten uit heel Nederland naar het expertisecentrum in het AMC moeten reizen. Het is uit de reactie van de aanvrager niet duidelijk geworden of de patiënten voor de behandeling met ERT altijd naar het AMC gaan of dat dit ook in andere ziekenhuizen kan worden gegeven.

Indirecte niet-medische kosten

De aanvrager geeft aan in het dossier dat er geen productiviteitsverliezen zouden zijn meegenomen. Echter in het model en bij de resultaten (uitgesplitst naar kostencategorie) is te zien dat er bij het toedienen van ERT wel productiviteitsverliezen zijn meegenomen. Dit is in het bijzonder het geval voor toediening in het ziekenhuis en thuis met hulp van een verpleegkundige. Het gaat daarbij om productiviteitsverliezen van 2 uur per toediening. Echter hierbij lijkt er geen rekening te zijn gehouden met percentage werkenden, percentage parttime werkende patiënten, percentage dat infuus tijdens werktijd krijgt en percentage patiënten dat verloren werktijd weer inhaalt. De aanvrager geeft aan dat hier inderdaad geen rekening mee is gehouden, maar dat er is gekozen voor de maximale productiviteitsverliezen.

De gebruikte zorggebruik data zijn niet afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en het is onduidelijk of ze voldoende representatief zijn voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

Discussie inputgegevens: In het model is het gewicht van de patiënt constant gehouden wat niet realistisch is. De aanvrager geeft aan dat dit een conservatieve assumptie is en leidt tot een onderschatting van de kosten van behandeling met ERT. De gebruikte dosering van de ERT waarmee door de aanvrager wordt gerekend is hoger dan de gemiddelde dosering in Nederland. Hierdoor worden de kosten van de ERT-behandelingen in Nederland overschat.

Het zorggebruik gerelateerd aan het ziektemanagement is gebaseerd op Britse data. Het is echter onduidelijk of dit zorggebruik overeenkomt met de zorg zoals die in Nederland aan deze patiënten wordt gegeven. De aanvrager geeft hier geen enkele onderbouwing over. Daarbij zijn de bronnen of data waarop het zorggebruik is

gebaseerd niet meegeleverd bij het dossier en zijn daarom ook niet te controleren door het Zorginstituut. Verder zijn er geen scenarioanalyses gedaan die specifiek ingaan op de schattingen van de kosten gerelateerd aan ziektemanagement.

Conclusie inputgegevens: Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de inputgegevens. Dat geldt vooral voor de kosten van ERT behandeling en de onduidelijkheid rondom de kosten van ziektemanagement.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

In januari 2015 heeft de aanvrager een expert panel met klinische experts en gezondheidseconomen georganiseerd om feedback op het model te krijgen. Het expert panel heeft advies gegeven over de klinische face validity van de modelstructuur, belangrijke klinische aannames en databronnen. Er waren zowel drie klinische experts als drie gezondheidseconomen uit zowel de Verenigde Staten als Europa aanwezig.

Volgens de aanvrager hebben de geraadpleegde experts aangegeven dat de modelstructuur goed is en waar nodig complex genoeg om de heterogeniteit van het ziektebeeld weer te geven. Verbeterpunten zijn daarbij ook aangegeven door de experts.

Het is echter onduidelijk of en hoe het model verder gevalideerd is. Volgens de aanvrager is op verschillende punten input gevraagd aan het Nederlandse expertisecentrum. Het is echter onduidelijk om welke punten het gaat is en hoe deze input is verwerkt door de aanvrager.

Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Univariate gevoeligheidsanalyses

Deterministische univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd om de invloed van de uiterste waarden van individuele parameters op de incrementele kosten en effecten te zien. De parameters zijn daarbij gevarieerd (indien mogelijk) tussen de 80% en 120% van de base-case waarde. Er is dus geen gebruik gemaakt van de standard errors van de parameters waar de voorkeur naar uitgaat. Discontering van de kosten is daarbij niet meegenomen.

De volgende parameters zijn geanalyseerd:

- Transitiekansen
- Stoppen met behandeling en duur
- Bijwerkingen
- Utiliteiten gezondheidstoestanden en disutiliteiten voor toediening via infuus en bijwerkingen
- Kosten, behalve kosten geneesmiddelen
- Productiviteitsverliezen en reiskosten
- Percentage falen bij status test type metaboliseerder

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

In de multivariate probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) zijn er 1.000 simulaties uitgevoerd om de onzekerheid van de resultaten weer te geven door het variëren van parameters met behulp van hun distributies. De volgende parameters zijn meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse:

- splenectomie op baseline; distributie gezondheidstoestanden op baseline en transitie matrix voor de eerste cyclus (Dirichlet verdeling)
- coëfficiëntschattingen voor de transitie matrix na het starten van de behandeling, gebruik makend van de Cholesky decompositie voor de coëfficiënt variance-covariance matrix
- coëfficiënten voor de sterfteregressies (normale verdeling)
- periode waarin patiënt kan stoppen met behandelingen (normale verdeling)
- duur van bijwerkingen in het model (normale verdeling)
- duur toediening geneesmiddel (normale verdeling)
- jaarlijkse kans op stoppen met behandelingen (bèta verdeling)
- kans op bijwerkingen (bèta verdeling)
- utiliteiten gezondheidstoestanden en disutiliteiten voor toediening via infuus en bijwerkingen (bèta verdeling)
- kosten, behalve kosten geneesmiddelen (gamma verdeling)

Voor de efficacy parameters zijn de limieten (minimale en maximale waarden) niet gegeven omdat de transitiekansen van elkaar afhankelijk zijn. Dit omdat de transitiekansen gezamenlijk 1 moeten zijn. Van sommige parameters zijn zowel de standard errors, ranges als 95% betrouwbaarheidsintervallen niet beschikbaar. In die gevallen was het nodig om een aanname te doen over de onzekerheid rondom de parameter en is er een standard error van 20% gebruikt. Tabel 10 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 8: Parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

<i>Parameter</i>	<i>Verdeling</i>	<i>Base case analyse</i>	<i>SE</i>	<i>Bron</i>
Stopkans behandeling met eliglustat	Bèta	0,0652	0,0130	Aanname
Stopkans behandeling met imiglucerase	Bèta	0,0588	0,0118	Aanname
Stoppen met behandeling duur eliglustat	Normaal	3	0,6	Aanname
Stoppen met behandeling duur imiglucerase	Normaal	3	0,6	Aanname
Duur van risico: Eliglustat	Normaal	36	7,2	Aanname
Duur van risico: Imiglucerase	Normaal	36	7,2	Aanname
% falen metaboliseerder test	Bèta	0,05	0,01	Aanname
Toediening - stoppen jaarlijkse directe kosten	Gamma	€380,04	€76,01	Aanname
Toediening - stoppen jaarlijkse indirecte kosten	Gamma	€1.929,66	€385,93	Aanname
Toediening - thuis met hulp verpleegkundige	Gamma	€36,14	€7,23	Aanname
Toediening - kosten huisarts verpleegkundige	Gamma	€259,15	€51,83	Aanname
Toediening- poliklinisch	Gamma	€133,19	€26,64	Aanname
Toediening - tijd reiskosten verpleegkundigen	Normaal	1	0,2	Aanname
Toediening- tijd reiskosten poliklinisch	Normaal	1	0,2	Aanname
Toediening - tijd toediening thuis	Normaal	2	0,4	Aanname
Toediening - tijd toediening thuis met verpleegkundige	Normaal	2	0,4	Aanname
Toediening- tijd toediening in	Normaal	2	0,4	Aanname

ziekenhuis				
Toediening – reisafstand verpleegkundige	Normaal	50	10	Aanname
Toediening – reisafstand naar ziekenhuis	Normaal	50	10	Aanname
Toediening – uurloon	Gamma	€35,43	€7,09	Aanname
Toediening – kosten per kilometer	Gamma	€0,84	€0,17	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Mild	Gamma	€1.926,19	€385,24	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Mild met bot/gewrichtspijn	Gamma	€2.025,94	€405,19	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Mild met SSC	Gamma	€5.370,20	€1.074,04	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Matig	Gamma	€2.173,78	€434,76	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Matig met SSC	Gamma	€5.391,10	€1.078,22	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Aanmerkelijk	Gamma	€4.366,80	€873,36	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Aanmerkelijk met SSC	Gamma	€7.100,67	€1.420,13	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Ernstig	Gamma	€4.366,80	€873,36	Aanname
Jaarlijkse directe kosten jaar 1 Ernstig met SSC	Gamma	€7.100,67	€1.420,13	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Mild	Gamma	€1.926,19	€385,24	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Mild met bot/gewrichtspijn	Gamma	€2.025,94	€405,19	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Mild met SSC	Gamma	€5.370,20	€1.074,04	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Matig	Gamma	€2.173,78	€434,76	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Matig met SSC	Gamma	€5.391,10	€1.078,22	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Aanmerkelijk	Gamma	€4.366,80	€73,36	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Aanmerkelijk met SSC	Gamma	€7.100,67	€1.420,13	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Ernstig	Gamma	€4.366,80	€873,36	Aanname
Jaarlijkse directe kosten na jaar 1 Ernstig met SSC	Gamma	€7.100,67	€1.420,13	Aanname
Kosten maatschappelijke dienstverlening jaar 1	Gamma	€160,63	€32,13	Aanname
Jaarlijkse kosten maatschappelijke dienstverlening opeenvolgende jaren	Gamma	€160,63	€32,13	Aanname
Kosten bijwerkingen hoofdpijn	Gamma	€33,00	€6,60	Aanname
Kosten bijwerkingen diarree	Gamma	€100,52	€20,10	Aanname
Kosten bijwerkingen buikpijn	Gamma	€33,00	€6,60	Aanname
Utiliteit gezondheidstoestand Mild				DS3 Score
	Bèta	0,764	0,028	Studie
Utiliteit gezondheidstoestand Mild	Bèta	0,666	0,022	DS3 Score

met bot/gewrichtspijn				Studie
Utiliteit gezondheidstoestand Mild met SSC	Bèta	0,683	0,046	DS3 Score Studie
Utiliteit gezondheidstoestand Matig	Bèta	0,686	0,02	DS3 Score Studie
Utiliteit gezondheidstoestand Matig met SSC	Bèta	0,606	0,061	DS3 Score Studie
Utiliteit gezondheidstoestand Aanmerkelijk	Bèta	0,642	0,038	DS3 Score Studie
Utiliteit gezondheidstoestand Aanmerkelijk met SSC	Bèta	0,561	0,058	DS3 Score Studie
Utiliteit gezondheidstoestand Ernstig	Bèta	0,596	0,078	DS3 Score Studie
Utiliteit gezondheidstoestand Ernstig met SSC	Bèta	0,515	0,074	DS3 Score Studie
Increment utiliteit orale behandeling	Bèta	0,0164	0,0033	Aanname
Disutiliteit hoofdpijn	Bèta	-0,0003	-0,0001	Aanname
Disutiliteit diarree	Bèta	-0,0029	-0,0006	Aanname

Scenarioanalyses

Er zijn door de aanvrager geen scenarioanalyses uitgevoerd.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses: De aanvrager is onduidelijk in het dossier en het technisch rapport over de manier waarop het model is gevalideerd en welke aanpassingen zijn gedaan om het model geschikt te maken voor Nederland. Daarbij gaat het voornamelijk om de vraag of de gebruikte Britse data wat betreft zorggebruik ook valide zijn voor Nederland.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de beschrijving van de validatie van het model en inputgegevens.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met eliglustat is volgens de aanvrager even effectief als enzymvervangingstherapieën. Hierdoor is het aantal cumulatieve levensjaren en het aantal QALYs hetzelfde voor behandeling met ERT als voor behandeling met eliglustat. Het aantal gewonnen levensjaren is 55,90 en het aantal QALYs is 41,14 (27,10 met 1,5% discontering) voor behandelnaïeve patiënten en voor behandelde patiënten 53,30 gewonnen levensjaren en 38,37 QALYs (25,73 met 1,5% discontering).

3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met eliglustat resulteert volgens de aanvrager in een besparing (gedisconteerd) van €186.919 ten opzichte van imiglucerase en €186.966 ten opzichte van velaglucerase alfa bij behandelnaïeve patiënten. Bij behandelde patiënten zijn volgens de aanvrager de besparingen (gedisconteerd) €209.217 ten opzichte van imiglucerase en €209.255 ten opzichte van velaglucerase alfa. Zie tabel 9a voor een overzicht van de totale en incrementele kosten per patiënt zoals berekend door de aanvrager. Daarnaast wordt het verschil in kosten vooral gemaakt in de besparingen op de toedieningskosten bij behandeling met ERT, op de toedieningskosten en op de daaraan gerelateerde productiviteitsverliezen.

Tabel 9a: Totale en incrementele kosten per patiënt van toevoeging van inzet van eliglustat versus enzymvervangingstherapie, discontering 4% zoals gerapporteerd door de aanvrager

<i>ERT behandelnaïeve patiënten</i>					
	<i>Eliglustat</i>	<i>Imiglucerase</i>	<i>Incrementeel</i>	<i>Velaglucerase alfa</i>	<i>Incrementeel</i>
Behandelkosten	€6.337.662	€6.472.113	-€134.451	€6.472.113	-€134.451
Testkosten	€186	€0	€186	€0	€186
Toedieningskosten	€1.299	€15.445	-€14.146	€15.445	-€14.146
Kosten bijwerkingen	€61	€10	€51	€87	-€26
Kosten ziektemanagement	€27.458	€27.458	€0	€27.458	€0
Maatschappelijke dienstverlening	€63	€63	€0	€63	€0
Indirecte kosten	€6.572	€45.131	-€38.558	€45.131	-€38.558
Totale kosten	€6.373.302	€6.560.221	-€186.919	€6.560.298	-€186.996
<i>ERT behandelde patiënten</i>					
	<i>Eliglustat</i>	<i>Imiglucerase</i>	<i>Incrementeel</i>	<i>Velaglucerase alfa</i>	<i>Incrementeel</i>
Behandelkosten	€6.215.476	€6.366.309	-€150.833	€6.366.309	-€150.833
Testkosten	€186	€0	€186	€0	€186
Toedieningskosten	€392	€16.008	-€15.616	€16.008	-€15.616
Kosten bijwerkingen	€54	€25	€29	€63	-€9
Kosten ziektemanagement	€21.524	€21.524	€0	€21.524	€0
Maatschappelijke dienstverlening	€143	€143	€0	€143	€0
Indirecte kosten	€2.000	€44.938	-€42.982	€44.983	-€42.982
Totale kosten	€6.239.776	€6.448.992	-€209.217	€6.449.031	-€209.225

De behandeling met eliglustat resulteert in de berekening uitgevoerd door het Zorginstituut in meerkosten van €2.060.467 ten opzichte van imiglucerase en

€2.060.390 ten opzichte van velaglucerase alfa bij behandelnaïeve patiënten. Bij behandelde patiënten zijn meerkosten €2.293.582 ten opzichte van imiglucerase en €2.293.543 ten opzichte van velaglucerase alfa. Zie tabel 9b voor een overzicht van de totale en incrementele kosten per patiënt.

Tabel 9b: Totale en incrementele kosten per patiënt van toevoeging van inzet van eliglustat versus enzymvervangings therapie , discontering 4% zoals berekend door het Zorginstituut

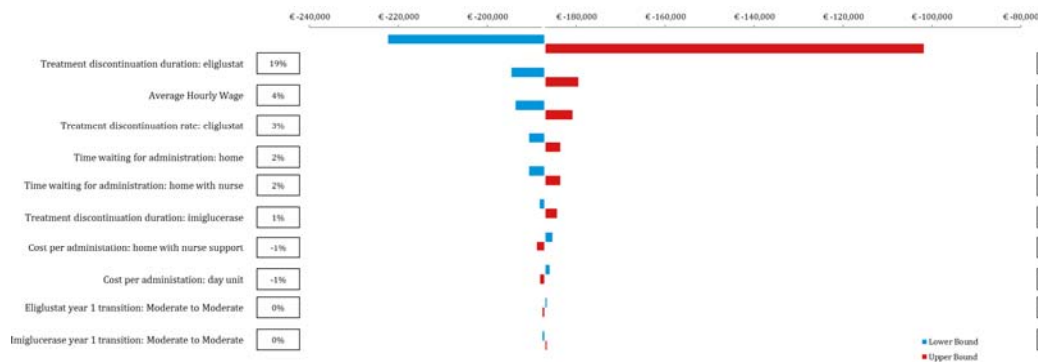
<i>ERT behandelnaïeve patiënten</i>					
	<i>Eliglustat</i>	<i>Imiglucerase</i>	<i>Incrementeel</i>	<i>Velaglucerase alfa</i>	<i>Incrementeel alfa</i>
Behandelkosten	€6.637.662	€4.224.727	€2.112.935	€4.224.727	€2.112.935
Testkosten	€186	€0	€186	€186	€186
Toedieningskosten	€1.299	€15.445	-€14.146	€15.445	-€14.146
Kosten bijwerkingen	€61	€10	€51	€87	-€26
Kosten ziektemanagement	€27.458	€27.458	€0	€27.458	€0
Maatschappelijke dienstverlening	€63	€63	€0	€63	€0
Indirecte kosten	€6.572	€45.131	-€38.559	€45.131	-€38.558
Totale kosten	€6.373.302	€4.312.835	€2.060.467	€4.043.122	€2.060.390
<i>ERT behandelde patiënten</i>					
	<i>Eliglustat</i>	<i>Imiglucerase</i>	<i>Incrementeel</i>	<i>Velaglucerase alfa</i>	<i>Incrementeel alfa</i>
Behandelkosten	€6.215.476	€3.863.511	€2.351.965	€3.863.511	€2.351.965
Testkosten	€186	€0	€186	€0	€186
Toedieningskosten	€392	€16.008	-€15.616	€16.008	-€15.616
Kosten bijwerkingen	€54	€25	€29	€63	-€9
Kosten ziektemanagement	€21.524	€21.524	€0	€21.524	€0
Maatschappelijke dienstverlening	€143	€143	€0	€143	€0
Indirecte kosten	€2.000	€44.983	-€45.667	€44.983	-€42.982
Totale kosten	€6.239.776	€3.946.194	€2.293.582	€3.946.232	€2.293.543

De toedieningskosten bestaan volgens de aanvrager uit 1 uur thuiszorg in het geval van toediening van ERT thuis met hulp van een verpleegkundige en 1 dagbehandeling in het geval van poliklinische toediening. Het is echter onduidelijk waarom voor de behandeling met eliglustat er ook toedieningskosten zijn meegenomen.

3.3 Gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses

Volgens de aanvrager hadden de meeste parameters die waren meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse een minimale impact op de ICER en bleef eliglustat in alle analyses dominant ten opzichte van de enzymvervangings therapieën. Het variëren van de parameters 'duur tot stoppen met behandeling eliglustat' en 'utiliteitsincrement SRT' hadden daarbij de meeste invloed op de resultaten. De parameter 'discontering kosten' is niet meegenomen in deze analyse. Een van de vier Tornadodiagrammen zoals gepresenteerd door de aanvrager is te zien in Figuur 2. Daarbij gaat het om de behandelnaïeve patiënten en de vergelijking eliglustat met imiglucerase.



Figuur 2: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals uitgevoerd door aanvrager (behandelnaïeve patiënten, eliglustat versus imiglucerase).

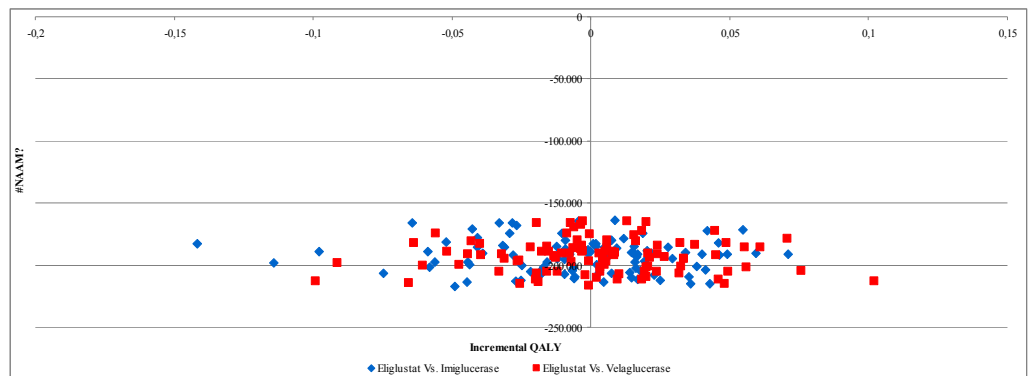
Het Zorginstituut heeft de univariate gevoeligheidsanalyses voor beide patiëntengroepen uitgevoerd met daarbij de gangbare ERT dosering in Nederland. Uit deze univariate gevoeligheidsanalyses kwam naar voren dat dezelfde parameters de meeste invloed hebben op de kosten als in de analyse van de aanvrager. Een van de Tornado diagrammen is te zien in figuur 3 (behandelde patiënten, eliglustat versus velaglucerase alfa).



Figuur 3: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals uitgevoerd door Zorginstituut Nederland (behandelde patiënten).

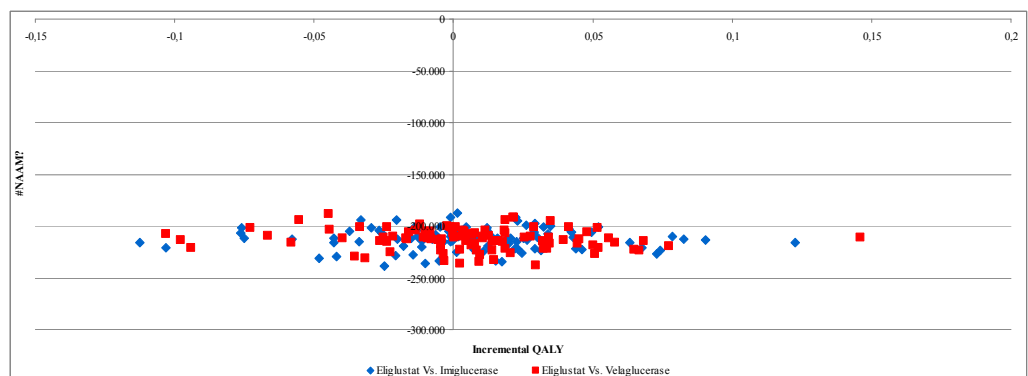
Probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA)

Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse van de aanvrager blijkt dat voor beide patiëntengroepen dat in alle simulaties, dat eliglustat kostenbesparend is in vergelijking met de enzymvervangingstherapieën. Het Zorginstituut heeft de probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd indien er wordt gerekend met de in Nederland gangbare dosering voor de ERT. Figuren 4 tot en met 7 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses ten opzichte van enzymvervangingstherapie weer bij behandelnaïeve patiënten.



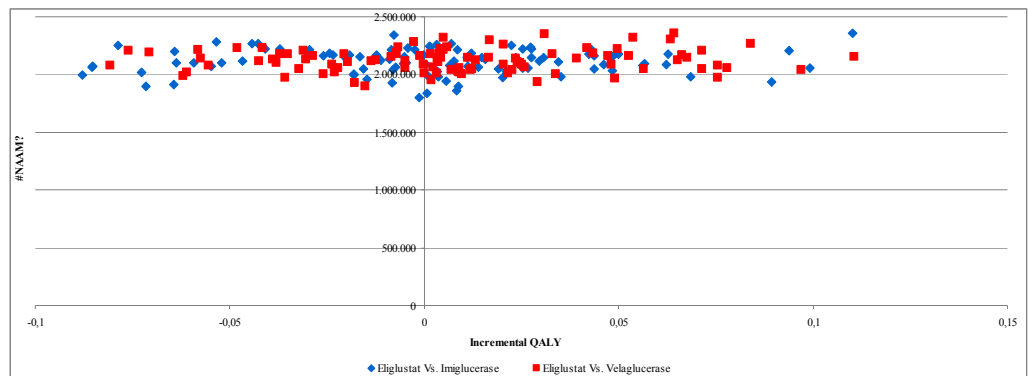
Figuur 4: Incrementele kosten en effecten van eliglustat ten opzichte van enzymvervangings therapie: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van behandelnaïeve patiënten (zoals uitgevoerd door de aanvrager).

In figuren 4 en 5 is te zien dat eliglustat in alle simulaties kostenbesparend is. Bij een deel van de simulaties is eliglustat wel minder effectief dan de behandeling met ERT. Bij andere simulaties is eliglustat effectiever dan de vergelijkende behandelingen.

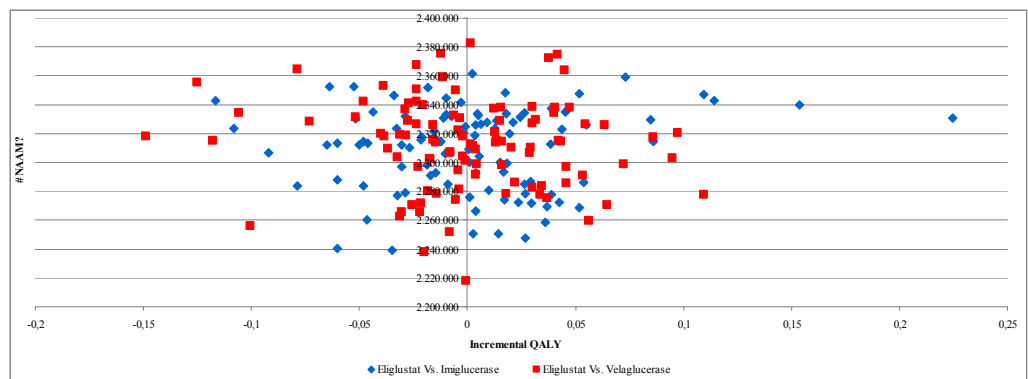


Figuur 5: Incrementele kosten en effecten van eliglustat ten opzichte van enzymvervangings therapie: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van behandelde patiënten (zoals uitgevoerd door de aanvrager).

Figuur 6 en Figuur 7 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van enzymvervangings therapie weer. Het gaat dan om de PSA zoals die is uitgevoerd door het Zorginstituut. Beide figuren laten zien dat in alle simulaties eliglustat duurder is dan de behandeling met ERT. Tussen de simulaties zijn wel verschillen in de incrementele effectiviteit te zien. In een deel van de simulaties is eliglustat effectiever en in een ander deel van de simulaties is eliglustat minder effectief.



Figuur 6: Incrementele kosten en effecten van eliglustat ten opzichte van enzymvervangings therapie: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van behandelnaïeve patiënten (zoals uitgevoerd door het Zorginstituut).



Figuur 7: Incrementele kosten en effecten van eliglustat ten opzichte van enzymvervangings therapie: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van behandelde patiënten (zoals uitgevoerd door het Zorginstituut).

Scenarioanalyses

De aanvrager heeft geen scenarioanalyses uitgevoerd.

Discussie resultaten: Het Zorginstituut is van mening dat voor de ERT de gemiddelde dosering zoals gangbaar in Nederland gebruikt zal moeten worden. Dit is door de aanvrager niet gedaan. Het Zorginstituut heeft daarom voor beide patiëntenpopulaties de resultaten opnieuw berekend met de gemiddelde ERT dosering in Nederland. Daarnaast is er onduidelijkheid over welke kosten zijn meegenomen bij de toedieningskosten bij eliglustat.

Conclusie resultaten: Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de resultaten zoals berekend door de aanvrager.

4 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat behandeling met eliglustat een kostenbesparende interventie is voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van eliglustat bij de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn van voldoende methodologische kwaliteit is, maar wel met de kanttekening dat het Zorginstituut van mening is dat voor de dosering van ERT de gemiddelde in Nederland toegepaste dosering moet worden gebruikt. Hoewel er nog kritiekpunten op andere zaken zijn, zijn deze volgens het Zorginstituut niet belangrijk genoeg om de gehele analyse als onvoldoende te beoordelen.

Het Zorginstituut heeft ondermeer de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De dosering (42,4 U/kg) van de enzymvervangingstherapieën (ERT) waarmee door de aanvrager wordt gerekend komt niet overeen met de gemiddelde dosering in Nederland (25 U/kg). Deze gemiddelde dosering komt ook overeen met het behandelprotocol in Nederland. Hierdoor worden de kosten van de behandeling met ERT in Nederland overschat wat ook grote gevolgen heeft voor de berekening van de incrementele kosten.
- De analyse techniek
 - De aanvrager geeft aan het maatschappelijke perspectief te hebben gebruikt, maar geen productiviteitsverliezen mee te nemen. Deze zijn door de aanvrager alleen meegenomen als er verschil is tussen de behandelopties.
- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
 - De aanvrager heeft voor zowel de kans op bijwerkingen en de kans op stoppen met behandelingen aangegeven dat die alleen de eerste drie jaar worden meegenomen. Dit komt niet overeen met het advies van de geraadpleegde experts. De aanvrager heeft echter aangetoond dat dit geen groot effect op de uitkomsten.
 - Data over het zorggebruik gerelateerd aan ziektemanagement zijn gebaseerd op Britse data die niet zijn gevalideerd voor Nederland en ook niet te controleren is door het Zorginstituut. Het is daardoor onduidelijk of de geleverde zorg overeenkomt met de Nederlandse situatie.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - Uit het dossier is niet op te maken hoe en in welke mate de niet-Nederlandse inputdata, het model en de uitkomsten zijn gevalideerd voor de Nederlandse situatie.
- Resultaten analyses
 - Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de resultaten van de base-case analyse zoals uitgevoerd door de aanvrager. Dit is vooral het gevolg van de gebruikte dosering van de ERT in het model.
 - Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de resultaten van de gevoeligheidsanalyses zoals uitgevoerd door de aanvrager. Dit is met name het gevolg van de gebruikte dosering van de ERT in het model.

De kostenutiliteitsanalyse die de aanvrager heeft bepaald is dat eliglustat ten opzichte van ERT kostenbesparend is. Het Zorginstituut is echter van mening dat eliglustat niet kostenbesparend is ten opzichte van ERT, maar meerkosten tot gevolg heeft.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 augustus 2016.

5 Literatuur

- ¹ Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. Part 16: Lysosomal disorders. Chapter 146: Gaucher disease. The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.
- ² Poorthuis BJHM, Wever RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-156.
- ³ GIP databank: <http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&geg=gebr&item=A16AB> (imiglucerase en velaglucerase alfa). Geraadpleegd op 18 november 2015 (gecontroleerd door Zorginstituut Nederland op 23 februari 2016).
- ⁴ Zorginstituut Nederland. Verslag vooroverleg en scopingsbijeenkomst met fabrikant Genzyme, beroepsgroep en patientenvereniging. Augustus 2015.
- ⁵ Damiano AM, Pastores GM, Ware Jr JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res* 2008;7:373-386.
- ⁶ Weinreb NJ, Barranger J, Packman S, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71(6):576-588.
- ⁷ Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1 - The ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(7): 695-706.
- ⁸ Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomized, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015; 385: 2355-2362.
- ⁹ Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am. J. Hematol.* 2008;83(12):896-900.
- ¹⁰ Osborne RH, De Abreu Lourenco R, Dalton A, et al. Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. *Value Health*. 2007;10(6):451-456.
- ¹¹ Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, et al. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med. Decis. Making*. 2011;31(6):800-804.
- ¹² Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010;26(5):1091-1096.
- ¹³ Hakkaart- van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Geactualiseerde versie 2010. College voor zorgverzekeringen.
- ¹⁴ Wyatt K, Henley W, Anderson L, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol. Assess.* 2012;16(39):1-543.



Budget impact analyse eliglustat Cerdelga®
langetermijnbehandeling ziekte van Gaucher type 1
patiënten met de ziekte van Gaucher type 1
die CYP2D6 trage metaboliseerders,
intermediaire metaboliseerders of extensieve
metaboliseerders zijn

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 22 augustus 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015069891
Volgnummer	2016018480
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1	Uitgangspunten—7
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Indicatieverbreding—8
1.3	Substitutie—8
1.4	Kosten per patiënt per jaar—8
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—9
2	Kostenconsequentieraming—11
3	Conclusie—13
4	Referenties—15

Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als eliglustat (Cerdelga®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling, zijnde enzymvervangings therapie (ERT).

Geregistreerde indicatie

Eliglustat (Cerdelga®) is geregistreerd voor 'langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn'. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met ERT.

Patiëntenpopulatie

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat eliglustat bij de behandeling van lange termijnbehandeling ziekte van Gaucher een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de enzymvervangings therapieën imiglucerase en velaglucerase alfa.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 augustus 2016.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

De prevalentie van de ziekte van Gaucher voor type 1, 2 en 3 gezamenlijk wordt in Nederland geschat op 1,16 per 100.000 mensen.¹ Voor type 1 (alle vormen) is de prevalentie 0,90 per 100.000 mensen.¹ Als gevolg daarvan zouden er in Nederland ongeveer 150 patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 moeten zijn.

Patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 worden momenteel behandeld met twee verschillende enzymvervangingstherapieën (ERT), namelijk imiglucerase (Cerezyme®) of velaglucerase alfa (Vpriv®). Uit de GIP databank blijkt dat in 2014 (geactualiseerd op 21 april 2015, gekeken op 23 februari 2016) 48 patiënten werden behandeld met imiglucerase en 16 patiënten met velaglucerase alfa.² In totaal worden er dus 64 patiënten in Nederland behandeld met ERT. Volgens de aanvrager hebben 3 van de met ERT behandelde patiënten type 3, waardoor er dus 61 patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 in 2014 behandeld worden. Daarnaast worden er nog volgens het Nederlandse expertisecentrum 3 patiënten met Gaucher type 1 behandeld met miglustat die mogelijk ook zullen overstappen naar eliglustat.

Eliglustat kan worden gebruikt als eerstelijnsbehandeling voor de langdurige behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1, die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn. Eliglustat is niet geregistreerd bij ultrasnelle metaboliseerders of bij onbepaalde metaboliseerders. Volgens de aanvrager betreft dit ongeveer 90-95% van alle patiënten met type 1 ziekte van Gaucher, maar dit is niet te controleren. Verder heeft eliglustat een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik met een combinatie van zowel een krachtige of matige CYP2D6 remmer en een krachtige of matige CYP3A remmer (bij intermediaire en extensieve metaboliseerders) en gelijktijdig gebruik van een krachtige CYP3A remmer bij trage metaboliseerders. Daarnaast is eliglustat niet geregistreerd voor patiënten jonger dan 18 jaar.

De aanvrager heeft als uitgangspunt voor de berekening van de potentiële patiëntenpopulatie het aantal patiënten dat nu volgens gegevens van de GIP databank met ERT wordt behandeld. Het Nederlandse expertisecentrum komt met een iets andere verdeling van de patiënten over de behandelopties, maar wel op een totaal van 62 patiënten. Dit aantal valt binnen de range die het Zorginstituut hanteert. Daarbij gaat het dan uitsluitend om de patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. Verder gaat de aanvrager uit van een jaarlijkse groei van het aantal patiënten van 4%.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met lange termijnbehandeling ziekte van Gaucher dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met eliglustat

	2017	2018	2019
Prevalentie ziekte van Gaucher type 1	0,90 per 100.000 mensen		
Aantal patiënten op basis van prevalentie (ongeveer)	150	150	150
Aantal patiënten dat momenteel behandeld wordt	62 patiënten met ziekte van Gaucher type 1		

Aantal patiënten rekening houdend met jaarlijkse groei van 4%	66 (65,98)	69 (68,62)	71 (71,36)
Aantal patiënten die trage, intermediaire of extensieve metaboliseerders zijn (90-95%)	60-63	62-65	64-68
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor eliglustat in aanmerking komt	60-63	62-65	64-68

1.2 Indicatieverbreding en off-label gebruik

Patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 worden behandeld in het Nederlandse expertisecentrum. Het gaat daarbij om het Academische Medisch Centrum te Amsterdam. Hierdoor verwacht de aanvrager dat de behandeling van eliglustat strikt volgens de geregistreerde indicatie zal plaatsvinden, waardoor er geen risico is op off-label gebruik.

1.3 Substitutie

De huidige behandeling van patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 is enzymvervangingstherapie (ERT) met imiglucerase of velaglucerase alfa. De kosten van behandeling met ERT verschilt per patiënt vanwege de geïndividualiseerde doseringen. In zowel de SmPC van imiglucerase als van velaglucerase alfa staat een dosisbereik vermeld van 15-60 IU/kg lichaamsgewicht eens per 2 weken.^{3,4} Volgens de aanvrager laat een analyse op data onder een cohort patiënten uit het ICGG (International Collaborative Gaucher Group) register een tijds- en dosisafhankelijk effect zien voor hematologische en viscerale parameters (n=538) en minerale botdensiteit (n=342). Patiënten die met 60 IU/kg lichaamsgewicht eens per 2 weken werden behandeld vertoonden een snellere verbetering, groter maximaal behandelingseffect en een normale minerale botdensiteit. Uit gegevens van het Nederlandse expertisecentrum voor de behandeling van de ziekte van Gaucher blijkt dat patiënten in Nederland met verschillende doseringen worden behandeld. In Nederland is de gemiddelde dosering voor patiënten met de ziekte van Gaucher 25 IU/kg lichaamsgewicht eens per twee weken.

1.4 Kosten per patiënt per jaar

Dosering

De aanbevolen dosering/DDD voor eliglustat is afhankelijk van het type metaboliseerder. Bij intermediaire (intermediate metabolisers - IM) en extensieve metaboliseerders (extensive metabolisers -EM) is de dosering 84 mg tweemaal daags. Voor trage metaboliseerders (poor metabolisers - PM) is de dosering 84 mg eenmaal daags. In de berekening gaat de aanvrager ervan uit dat 95% van de patiënten IM of EM is en 5% van de patiënten PM. Deze percentages zijn gebaseerd op de SmpC van eliglustat waar staat aangegeven dat 5% tot 10% van de populatie een trage metaboliseerder is. De apotheekinkoopprijs exclusief BTW van eliglustat is €23.177,37 per verpakking van 56 capsules à 84 mg. Intermediaire en extensieve metaboliseerders hebben 13 verpakkingen per jaar nodig en trage metaboliseerders 6,5 verpakking per jaar. Het gewogen gemiddelde van de behandeling met eliglustat rekening houdend met type metaboliseerders is €293.773,17.

De aanvrager geeft aan dat de kosten van behandeling met ERT worden berekend op basis van zowel de DDD voor ERT als op basis van de gemiddelde dosering in de ENCORE studie. In de ENCORE studie is imiglucerase vergeleken met eliglustat. Dit is gedaan omdat volgens de fabrikant niet duidelijk is met welke ERT dosering patiënten nu worden behandeld die mogelijk zullen overstappen naar eliglustat. De DDD voor ERT is volgens de fabrikant 60 IU/kg lichaamsgewicht eens per twee weken en de gemiddelde ERT dosering in de ENCORE studie is 42,4 IU/kg

lichaamsgewicht eens per twee weken. Echter de gemiddelde dosering in Nederland is 25 IU/kg lichaamsgewicht eens per twee weken. Het Zorginstituut heeft daarom ook een scenario doorgerekend met die ET dosering. De behandeling van ziekte van Gaucher type 1 is chronisch. Dit geldt voor zowel de behandeling met eliglustat als voor behandeling met ERT.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van eliglustat en ERT bij lange termijnbehandeling van volwassenen patiënten ziekte van Gaucher type 1

	eliglustat		Enzymvervangings therapie (ERT) met velaglucerase alfa of imiglucerase		
	IM en EM (95% van patiënten)	PM (5% van patiënten)	DDD* ¹	ENCORE ¹	Gem dosering in Nederland ¹
Dagelijkse dosering*	168 mg	84 mg		-	
Aantal tabletten/dag	2	1		-	
Aantal tabletten/jaar	730	365		-	
inkoopkosten per 56 tabletten (A.I.P.)	€23.177,37			-	
Aantal verpakkingen per jaar	13	6,5		-	
Dosering IU/kg eens per 2 weken			60	42,4	25
Eenheden per jaar per kg lichaamsgewicht			1560	1102,4	650
Eenheden per jaar (lichaamsgewicht 69,9 kg)			108.732	76.837,28	45.305
Kosten per 400 IU				€1.584,85 ²	
Totale kosten per jaar	€301.305,81	€150.652,91	€430.809,78	€304.438,91	€179.504,07

* gebaseerd op de DDD van de WHO

¹ gebaseerd op een gemiddeld lichaamsgewicht van 69,7 kg (gemiddelde gewicht in de ENCORE studie⁵)

² Zoals gevonden op medicijnkosten.nl op 29 februari 2016 berekend zonder 6% BTW

Voor eliglustat zijn er geen toedieningskosten in tegenstelling tot ERT dat middels een infuus moet worden toegediend. Voorafgaand aan de behandeling met eliglustat moet echter eenmalig het CYP2D6 genotype worden bepaald. Deze CYP2D6 genotypering kost €185,86 op basis van NZa DBC declaratiecode 070007. De ERT behandeling wordt toegediend via een infuus. Het is bekend dat het merendeel van de patiënten (ongeveer 95%) dit infuus thuis krijgt en het zelf toedient of hulp krijgt via de thuiszorg en een klein deel van de patiënten als dagbehandeling in het ziekenhuis (ongeveer 5%). Voor het berekenen van de kosten van de thuiszorg wordt door de aanvrager uitgegaan van 2 uur en voor behandeling in het ziekenhuis worden de kosten van dagbehandeling gebruikt. De gewogen gerelateerde kosten van behandeling met ERT komen, volgens de aanvrager, daarom op €4.531,35 per jaar.

1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames

In Nederland waren er volgens de aanvrager 5 patiënten die meededen aan de EDGE klinische studie en die na afronding van de studie verder zullen worden behandeld met eliglustat.

De aanvrager gaat ervan uit dat de vergelijkende behandeling van eliglustat de behandeling met enzymvervangingstherapie is. Het geschatte marktaandeel waarvan de fabrikant uitgaat is 10, 20 en 25% in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk.

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Therapietrouw van 100% bij alle middelen
- Chronische behandeling van ziekte van Gaucher type 1 voor alle middelen
- Jaarlijkse groei van het aantal patiënten van 4%
- Marktpenetratie is 10% in jaar 1, 20% in jaar 2 en 25% in jaar 3.
- 95% van de patiënten zijn intermediaire of extensieve metaboliseerders en 5% van de patiënten zijn trage (poor) metaboliseerders. Gebaseerd op de verdeling in typen van metaboliseerders zoals vermeld in de SmPC van eliglustat.

2 Kostenconsequentieraming

In tabellen 3a, 3b, en 3c een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer eliglustat aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie lange termijnbehandeling ziekte van Gaucher. In de tabellen zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidszorgbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In de drie tabellen zijn verschillende doseringen van ERT gebruikt.

Tabel 3a: Raming van de totale kosten van de toevoeging van eliglustat aan het behandelarsenaal voor lange termijnbehandeling van volwassenen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 – uitgangspunt dosering ERT SmPC

jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten ¹	Totale kosten/jaar eliglustat	Besparing door substitutie ERT	
				Totale kosten/jaar ERT 60 IU/kg	Totale kosten per jaar
2017	10%	11	€3.231.504,82	€4.738.907,58	-€1.507.402,77
	10%	11	€3.231.504,82	€4.738.907,58	-€1.507.402,77
2018	20%	17	€4.994.143,81	€7.323.766,26	-€2.329.622,46
	20%	18	€5.287.916,97	€7.754.576,04	-€2.466.659,07
2019	25%	21	€6.169.236,47	€9.047.005,38	-€2.877.768,92
	25%	22	€6.463.009,63	€9.477.815,16	-€3.014.805,53

¹ Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met eliglustat inclusief de 5 patiënten die tot 2015 aan de EDGE studie deelnamen, rekening houdend met de marktpenetratie. Van de patiënten is 5% een trage metaboliseerder en de overige 95% een intermediaire of extensieve metaboliseerder

Tabel 3b: Raming van de totale kosten van de toevoeging van eliglustat aan het behandelarsenaal voor lange termijnbehandeling van volwassenen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 – uitgangspunt dosering ERT gemiddelde studies volgens fabrikant

jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten ¹	Totale kosten/jaar eliglustat	Besparing door substitutie ERT	
				Totale kosten/jaar ERT 42,4 IU/kg	Totale kosten per jaar
2017	10	11	€3.231.504,82	€3.348.828,01	-€117.323,20
	10	11	€3.231.504,82	€3.348.828,01	-€117.323,20
2018	20	17	€4.994.143,81	€5.175.461,47	-€181.317,67
	20	18	€5.287.916,97	€5.479.900,38	-€191.983,41
2019	25	21	€6.169.236,47	€6.393.217,11	-€223.980,65

25	22	€6.463.009,63	€6.697.656,02	-€234.646,39
----	----	---------------	---------------	--------------

¹ Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met eliglustat inclusief de 5 patiënten die tot 2015 aan de EDGE studie deelnamen, rekening houdend met de marktpenetratie. Van de patiënten is 5% een trage metaboliseerder en de overige 95% een intermediaire of extensieve metaboliseerder

Tabel 3c: Raming van de totale kosten van de toevoeging van eliglustat aan het behandelarsenaal voor lange termijnbehandeling van volwassenen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 – dosering ERT feitelijke gemiddelde dosering in Nederland

jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten ¹	Totale kosten/jaar eliglustat	Besparing door substitutie ERT	
				Totale kosten/jaar ERT 25 IU/kg	Totale kosten per jaar
2017	10	11	€3.231.504,82	€1.974.544,77	€1.256.960,05
	10	11	€3.231.504,82	€1.974.544,77	€1.256.960,05
2018	20	17	€4.994.143,81	€3.051.569,19	€1.942.574,62
	20	18	€5.287.916,97	€3.231.073,26	€2.056.843,71
2019	25	21	€6.169.236,47	€3.769.585,47	€2.399.651,00
	25	22	€6.463.009,63	€3.949.089,54	€2.513.920,09

¹ Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met eliglustat inclusief de 5 patiënten die tot 2015 aan de EDGE studie deelnamen, rekening houdend met de marktpenetratie. Van de patiënten is 5% een trage metaboliseerder en de overige 95% een intermediaire of extensieve metaboliseerder

De financiële consequenties op het budgettaire kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. Er zullen mogelijk besparingen zijn op het toedienen van het geneesmiddel, maar het is onduidelijk wat de consequenties zijn voor de rest van de te maken kosten.

3 Conclusie

Rekening houdend met de marktpenetratie, de verdeling van type metaboliseerders en andere aannames zal opname op lijst 1B van het GVS van eliglustat (Cerdelga®) bij lange termijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 gepaard gaan met totale meerkosten van €2,5 miljoen (schatting Zorginstituut Nederland) tot en met besparingen van €3 miljoen (schatting aanvrager) afhankelijk van de dosering van ERT. Het expertisecentrum geeft aan dat het scenario dat leidt tot meerkosten van €2,5 miljoen het meest reëel is. Hierbij bestaat grote onzekerheid over het aantal patiënten dat van een van de twee enzymvervangingstherapieën (ERT) zal overstappen op eliglustat.

4 Referenties

¹ Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151–156.

² GIP databank: <http://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&geg=gebr&item=A16AB> (imiglucerase en velaglucerase alfa). Geraadpleegd op 18 november 2015 (gecontroleerd door Zorginstituut Nederland op 23 februari 2016).

³ SmPC imiglucerase (Cerezyme®)

⁴ SmPC velaglucerase alfa (VPRIV®)

⁵ Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomized, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015; 385: 2355-2362.



Notulen van de WAR CG vergadering van 27 juni 2016
Cerdelga 1^e bespreking

Agendapunt 5

Eliglustat (Cerdelga®), 1B

FT

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Eliglustat (Cerdelga®) voor volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn.

Er zijn twee behandelgroepen volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met een ERT en therapie naïeve patiënten.

FT

Discussie

De eerste referent heeft als opmerking bij het rapport dat aangesloten moet worden bij de heersende terminologie met betrekking tot het bewijs (hoog, matig, laag, zeer) en wanneer een oordeel over het vertrouwen in de uitkomst wordt gegeven wordt de terminologie gebruikt veel, matig, beperkt en weinig.

Op sommige punten vond de referent het rapport te simpel geschreven. Een voorbeeld hiervan is de inleiding, waarbij de referent vraagt of het waar is dat een daling van het aantal bloedplaatjes tot kneuzingen leidt. Het werkingsmechanisme is te summier omschreven.

De referent is het eens met de conclusies, maar stelt voor om deze anders te formuleren.

Hier zou de referent aangeven dat er bewijs is van magere kwaliteit dat eliglustat even effectief is als ERT bij volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met een ERT. Er is een bewijs van lage kwaliteit dat eliglustat even effectief is als ERT bij therapie naïeve GD1-patiënten.

In de alinea over de relevante uitkomstmaten mist de referent informatie over de grens van klinische relevantie bij de uitkomstmaten. Deze worden wel later in het 5 rapport genoemd. Het verschil in de Physical Component Scale (SF-36) tussen de patiënten die het oude en het nieuwe middel krijgen is groot. De referent vraagt of de methode voor het duiden van het verschil terecht is of dat een andere methode gebruikt had moeten worden.

Met betrekking tot het onderzoek is de standaarddeviatie in de grote groep groter dan in de kleine groep, terwijl dit andersom verwacht wordt. De referent vraagt of deze cijfers kloppen. Het Zorginstituut kijkt dit na.

De referent is het niet eens met de onderbouwing van downgraden bij de botbreuken. Er zijn geen harde eindpunten gedefinieerd. Ook bij botbreuken wordt gebruik gemaakt van een surrogaat eindpunt; de botdichtheid. Als conclusie staat hierover dat het gevonden bewijs van hoge kwaliteit is. De referent vraagt welk bewijs wordt bedoeld. Wordt de botbreuken bedoeld of het surrogaat eindpunt; de osteoporose? In het laatste geval zou een punt aftrek toegepast moeten worden.

In het rapport wordt aangegeven dat uit het onderzoek naar voren komt dat bijna alle patiënten (94%) de voorkeur geven aan een orale therapie in vergelijking met een intraveneuze behandeling. In het rapport wordt verder niet teruggekomen op deze constatering. De referent vraagt zich af of dit relevant is en of dit in de GRADE-methodiek wordt meegewogen. Er wordt door het Zorginstituut aangegeven dat dit ook terugkomt in het FE-rapport en daar van belang is.

De tweede referent vindt het een zwakte bod dat er voor surrogaat uitkomsten (botdichtheid, bloedplaatjes en milt volume) wordt gekozen in plaats van harde uitkomstmaten. Bekend is dat bij mensen bij wie de milt verwijderd is dat deze een hogere sterfkans hebben. Is er een relatie tussen de grootte van de milt en de mortaliteit? Dit wordt wel als surrogaatparameter in het rapport gebruikt. Een WAR-lid geef aan dat dit gecorreleerd is met verhoogde sterfkans.

Er is een vier jaar durende observationele studie gedaan. De resultaten van deze studie zijn zeer belovend. Ook vindt de tweede referent het gebruiksgemak een belangrijke factor om mee te wegen in de beoordeling. Een ander WAR-lid geeft aan dat in de paragraaf over de

bijzonderheden staat dat bij de beoordelingen van weesgeneesmiddelen in principe het Zorginstituut zich alleen richt op de gunstige en ongunstige effecten. De paragrafen ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak neemt het Zorginstituut daarom alleen mee indien deze relevant zijn voor onze eindconclusie. Is het gebruikersgemak in dit geval relevant? Het Zorginstituut geeft aan dat dit wordt meegewogen in de economische evaluatie.

Van de SF-36 wordt maar een dimensie gerapporteerd. Een WAR-lid vraagt of bekend is wat de algehele score op de SF-36 (kwaliteit van leven) is? Het Zorginstituut zoekt dit op.

Het Zorginstituut geeft aan dat een aantal zaken op basis van de studies niet te meten waren. Daarom is ervoor gekozen om, afhankelijk hoe sterk de relatie tussen de cruciale uitkomstmaat en wat in de studies gemeten is, te downgraden of niet.

De voorkeur van een WAR-lid gaat ernaar uit dat waarden van de surrogaat uitkomsten waren gemeten en in het rapport waren opgenomen.

Het Zorginstituut geeft aan dat in de scoping bijeenkomst wel naar de belangrijkste uitkomstmaten gevraagd is en er toen de surrogaat uitkomstmaten werden gegeven. Deze worden ook gebruikt in de registratie die loopt voor de ziekte van Gaucher.

Het voorstel is om de directe uitkomstmaten in het rapport te betrekken en deze een prominentere plaats in het rapport te geven en de correlatie tussen de directe uitkomstmaten en de surrogaat uitkomstmaten op te nemen.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

De concept conclusie van de WAR aan het Zorginstituut is dat er bewijs is van magere kwaliteit dat eliglustat even effectief is als ERT bij volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met een ERT. Er is een bewijs van lage kwaliteit dat eliglustat even effectief is als ERT bij therapie naïeve GD1-patiënten.

BIA en FE

Inleiding

Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om bij dit dossier een deel van de analyses zelf opnieuw te doen vanwege discussie rondom de dosering van de ERT in Nederland. Zo is de budget impact berekend met daarin voor de substitutie andere kosten als gevolg van een andere dosering in Nederland voor de ERTs en zijn ook bij het FE-rapport de base-case analyse en de gevoeligheidsanalyses opnieuw gedaan waarin de dosering 5 van de ERTs is aangepast aan de gemiddelde dosering in Nederland.

FE en BIA

Discussie

Het betreft de eerste bespreking.

De eerste referent heeft de volgende opmerkingen:

- Het Zorginstituut heeft haar bedenkingen bij een cohort van één gemiddelde patiënt. Dit maakt volgens de referent geen verschil en doet niets af van de resultaten van het onderzoek. Dit kan uit het rapport worden gehaald.

- In de alinea over het Perspectief staat 'Echter productiviteitsverliezen zijn wel meegenomen als die optreden bij ERT toediening'. Dit zou zijn gedaan omdat maar een kleine minderheid van de patiënten moet stoppen met werken als gevolg van de ziekte en dat het dan om patiënten gaat die relatief laat na het begin van de ziekte zijn gestart met enzymvervangings therapie. In plaats van de zin 'Het Zorginstituut kan zich niet vinden in deze redenering' stelt de referent voor 'Deze aannamen dienen beter te worden onderbouwd'.

- De gebruikte tijdshorizon in het model is 100 jaar, terwijl de gemiddelde leeftijd in de studies 19 jaar is. Het Zorginstituut geeft aan dit niet realistisch te vinden. Het Zorginstituut licht toe dit niet realistisch te vinden omdat de fabrikant aangeeft dat de patiënten met deze ziekte een lagere levensverwachting hebben. De referent geeft aan dat de wijze waarop dit berekend is, niet anders is, dan dat dit normaal wordt berekend. Het Zorginstituut formuleert dit anders.

- Bij de studiepopulatie staat dat de leeftijd 19 jaar is en het lichaamsgewicht 69,7 kilogram. In het technical report is de leeftijd 32 en 38 jaar met een lichaamsgewicht van 69,7 kg. Wat is juist? Door de fabrikant wordt het gewicht, ondanks de stijging van de leeftijd, op 69,7 kg gehouden. Dit is volgens de referent niet realistisch.

- In de tabel, waarin de baseline verdeling over de gezondheidstoestand staat, is het voorstel van de referent om hier bij 'Encore' te vermelden 'treatment naïef' en bij 'Engage' 'treatment experienced'.
- Bij het Gompertz model, die door de fabrikant gebruikt is voor het berekenen van de mortaliteit, stelt de referent voor om de gebruikelijke vragen te stellen: Wat is de goodness of fit bij de curve en wat voor andere curves heeft de fabrikant geprobeerd? Waarom is er specifiek voor het Gompertz model gekozen?
- De bijwerkingen zijn maar voor drie jaar meegenomen. Het expert panel heeft aangegeven dat dit alle jaren meegenomen zou moeten worden. De referent stelt voor om aan de fabrikant te vragen waarom afgeweken wordt van het advies van het expert panel.
- Voor het berekenen van het negatieve effect op de kwaliteit van leven van subcutane infusies (bij ERT ongeveer 2 uur elke twee weken) maakt de fabrikant gebruik van een Australische publicatie over de invloed van een infuus op de kwaliteit van leven (5 dagen in de week met infuus van 8 tot 12 uur). Er zijn echter grote verschillen tussen de frequentie en de duur van het infuus in de publicatie en de vergelijkende behandeling. De enige overeenkomst met de Nederlandse situatie is dat er gebruik wordt gemaakt van een infuus. Het voorstel van de referent is dat de fabrikant voor de berekening gebruik maakt van andere gegevens.
- Bij de opmerking 'Het Zorginstituut heeft vragen over de duur van de bijwerking diarree', stelt de referent voor om hier de specifieke vraag bij te vermelden.
- De referent stelt voor om de bron te vermelden bij de opmerking van het Zorginstituut dat de gemiddelde dosering van de ERT zoals vermeld in de ENCORE studie niet overeenkomt met de dagelijkse praktijk in Nederland.
- Intraveneuze toediening van de behandeling. In het rapport staat dat 45,83% dit thuis zelf doet, 45,83% thuis met behulp van een verpleegkundige en 8,33% poliklinisch in het ziekenhuis. Is het reëel dat patiënten dit zelf thuis doen? Het voorstel is om het percentage na te vragen en ook een bron te vermelden.
- Bij tabel 8A is het voorstel van de referent om bij alle middelen de unit te vermelden.

7

- Gaat het in tabel 8B om unit kosten? Verder zijn de kosten, die bijvoorbeeld bij een bezoek aan een polikliniek worden genoemd, te hoog en ook de kosten voor verblijf in het ziekenhuis zijn te hoog. Het Zorginstituut kijkt dit na.
 - In het rapport staat 'Echter de reiskosten en productiviteitsverliezen worden alleen meegenomen als kostenpost bij de toediening van ERT in het ziekenhuis 5 of als er een verpleegkundige thuis komt. Een onderbouwing hiervan ontbreekt.' Dit zal anders worden geformuleerd omdat de fabrikant alleen reiskosten opvoert wanneer dit in de berekening een gunstig effect heeft.
 - In tabel 12a staan de behandelkosten van het hele model. Het incrementeel verschil in de behandelkosten is 1 euro. Volgens de referent heeft de fabrikant de prijsstelling van het middel scherp berekend en vraagt zich af of dit correct is. Mede omdat er een verschillende behandelduur is. De referent stelt voor om hier een opmerking over te maken naar de fabrikant.
 - In het model is geen onderscheid gemaakt in het type metaboliseerders terwijl in de BIA wordt aangegeven dat het verschil maakt of een patiënt een of twee tabletten moet slikken. De referent stelt voor om aan de fabrikant te vragen waarom dit niet is meegenomen.
- Wanneer de dosering anders is stelt de tweede referent voor om dit duidelijker op te nemen bij de eindconclusie. De ziekte last heeft het Zorginstituut niet kunnen uitrekenen. De tweede referent heeft dit wel gedaan en zal dit delen met het Zorginstituut.
- Een WAR-lid vindt de marktpenetratie erg laag en stelt voor om uit te gaan van een percentage van 50% of hoger na 3 jaar. Het Zorginstituut geeft aan dat zij dit ook intern hebben besproken en besloten is om hierin in eerste instantie mee te gaan met de marktpenetratie zoals vermeld door de fabrikant. Het Zorginstituut vindt het een goed idee om ook een scenario op te stellen waarbij met een hogere marktpenetratie wordt gerekend. Een ander WAR-lid merkt op dat door de incrementele kosten bij de toedieningsvormen die 1 euro is er hierdoor geen conclusies kunnen worden getrokken over de effectmaten. De referent stelt voor om aan de fabrikant te vragen om een PSA te berekenen waarbij de

effecten van de behandelarmen onafhankelijk van elkaar worden berekend zodat de echte onzekerheden zichtbaar zijn.

Een WAR-lid geeft aan dat als de ziektelast berekening is gedaan om ook de referentiewaarde aan te passen. Er wordt nu uitgegaan van een referentiewaarde van €80.000/QALY. Tevens staat in deze alinea dat bij een referentiewaarde van €4.800.000 de kans 51% is dat eliglustat kosteneffectief is bij behandel naïeve patiënten.

Het WAR-lid stelt voor om hier geen andere referentiewaarde te noemen.

FE

Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR aan het Zorginstituut is dat de kosteneffectiviteitsanalyse van eliglustat, bij de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die CYP2D6 trage metaboliseerders, intermediaire metaboliseerders of extensieve metaboliseerders zijn, van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat rekening houdend met de marktpenetratie, de verdeling van type metaboliseerders en andere aannames opname op lijst 1B van het GVS van eliglustat (Cerdelga®) bij lange termijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 gepaard zal gaan met totale meerkosten van €2,5 miljoen (schatting Zorginstituut Nederland) tot en met besparingen van €3 miljoen (schatting aanvrager) afhankelijk van de dosering van ERT. Hierbij bestaat grote onzekerheid over het aantal patiënten dat van een van de twee enzymvervangingstherapieën (ERT) zal overstappen op eliglustat.

Dossier overstijgende opmerking

Op welke wijze wordt in de GRADE-methodiek omgegaan met de patiëntvoorkeur?



Uit de notulen van de vergadering van de WAR CG van 22 augustus 2016 tweede bespreking eliglustat Cerdelga®

Agendapunt 3

Eliglustat (Cerdelga®)

FT

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Naar aanleiding van de reactie van het expertisecentrum heeft het Zorginstituut een aantal wijzigingen doorgevoerd in de uitkomstmaten. Deze wijzigingen hebben niet geleid tot een andere conclusie. Eliglustat voldoet bij beide groepen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

FT

Discussie

De commissie kan zich vinden in de aanpassingen van de eindpunten en de conclusie gelijke waarde tussen eliglustat en ERT voor zowel de GD1-patiënten die overstappen van een ERT naar eliglustat als de therapienaïeve patiënten. De referent heeft nog enkele tekstsuggesties bij het FT. Bij ongunstige effecten staat dat door de relatief hoge frequentie van syncope dit in de praktijk betekent dat patiënten met cardiovasculaire problemen geen eliglustat voorgeschreven zullen krijgen. De referent vindt dat 'cardiovasculaire problemen' te algemeen is omschreven. Wat valt hieronder? Het Zorginstituut kijkt dit na en omschrijft dit op basis van de bevindingen op andere wijze.

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat:

- Eliglustat een gelijke therapeutische waarde kent in vergelijking met een ERT bij volwassen GD1-patiënten die reeds behandeld worden (overstappers) met een ERT.
- In geval van therapienaïeve GD1-patiënten, ook bij volwassen therapienaïeve patiënten, is de conclusie dat er sprake is van een therapeutisch gelijke waarde tussen eliglustat en ERT.
- Bij patiënten waarbij eliglustat niet tot het gewenste effect leidt, dient overstappen naar een ERT of andere alternatieve behandeling overwogen te worden.

FE

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om na de respons van de fabrikant een deel van de analyses zelf opnieuw te doen vanwege discussie rondom de gemiddelde dosering van de ERT in Nederland. Zo is de budget impact berekend met daarin voor de substitutie een andere dosering en daardoor ook andere kosten voor de ERT's. In het FE-rapport zijn ook de base-case analyse en de gevoeligheidsanalyses opnieuw gedaan waarin voor alle analyses de dosering van de ERT's is aangepast aan de gemiddelde dosering in Nederland. Dit is ook in lijn met het commentaar van het expertisecentrum (beroepsgroep) die aangeeft dat de dosering in Nederland lager is dan de dosering die door de aanvrager gehanteerd wordt. De fabrikant kan zich hierin ook vinden.

FE

Discussie

In de samenvatting staat dat de economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenminimalisatieanalyse. Een referent vraagt of de analyse een kostenminimalisatieanalyse of een kostenutiliteitsanalyse met een gelijke effectiviteit is? Wanneer het eerste het geval is (kostenminimalisatieanalyse) dan dient in het rapport op een aantal plaatsen consequenter geredeneerd te worden. Een andere referent geeft aan dat wanneer het een kostenminimalisatieanalyse is de onzekerheidsanalyse minder inzichtelijk wordt. De voorkeur van de referenten gaat uit naar een kostenutiliteitsanalyse waarbij in de base case wordt aangegeven dat er geen verschil is.

Er volgt een korte discussie. De andere referenten delen deze mening. Het Zorginstituut past het tekstueel in het rapport aan.

De commissie kan zich vinden in het gebruik van de gemiddelde dosering van ERT zoals gegeven in Nederland, mede door de bevestiging van het expertisecentrum.

Het Zorginstituut heeft voor de berekening van de ziektelast de verdisconteerde QALY's gebruikt. Volgens een referent is dit niet correct.

Het Zorginstituut kijkt dit na en past dit zo nodig aan.

Een referent heeft een opmerking naar aanleiding van de kosten van een dagopname voor poli die in de tabel staat waarin de directe medische kosten (medicijnen en kosten bijwerkingen) zijn vermeld. Volgens de referent is door de aanvrager het gemiddelde genomen van de kosten van poli en dagopname. De oorspronkelijke studie is door de aanvrager niet goed geïnterpreteerd. Het Zorginstituut past dit aan.

De referent stelt voor dat bij tabel 9a en 9b vermeld wordt dat het kosten per patiënt betreft.

In de samenvatting bij kosten stelt een referent voor om helder te verwoorden dat het Zorginstituut op meer kosten uitkomt in tegenstelling tot de aanvrager die op een kostenbesparing uitkomt.

Bij de inputgegevens en de vergelijkende behandeling in de samenvatting staat aangegeven dat de aanvrager voor zowel de kans op bijwerkingen en de kans op stoppen met behandelingen heeft aangegeven dat die alleen de eerste drie jaar worden meegenomen. Volgens de aanvrager heeft dit weinig invloed op de resultaten, maar het komt niet overeen met het advies van de geraadpleegde experts. De referent stelt voor om de zin die begint met 'Volgens de aanvrager' te wijzigen in een zin met de strekking dat dit niet overeenkomt met het advies, maar dat de aanvrager heeft aangetoond dat deze aanname verwaarloosbaar effect heeft op de uitkomsten.

De zin 'Het is daarbij aangenomen dat de bijwerkingen gerelateerd aan de toediening van ERT, bijvoorbeeld infuusreacties, indirect zijn meegenomen in de utiliteiten. De duur van de kans op bijwerkingen is 3 jaar, waardoor alleen in de eerste drie jaar van het model een bijwerking kan optreden.' kan worden weggehaald, omdat dit niet meer opgaat vanwege de wijzigingen in het rapport. Hetzelfde geldt voor de zin 'De kosten zijn uitgedrukt in euro's en, naar de aanvrager aangeeft, gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2015'.

FE

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR concludeert dat de kostenutiliteitsanalyse van eliglustat bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 van voldoende methodologische kwaliteit is. Hierbij blijft het belangrijke kritiekpunt staan dat er moet worden uitgegaan van de in Nederland gemiddelde dosering van ERT en niet die uit de klinische studies. Echter de invloed van dit verschil in inzicht is berekend en dus bekend.

BIA

Discussie

Er zijn geen vragen en/of opmerkingen bij de BIA.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat rekening houdend met de marktpenetratie, de verdeling van type metabolisatoren en andere aannames opname op lijst 1B van het GVS van eliglustat (Cerdelga®) bij lange termijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 gepaard zal gaan met totale meerkosten van €2,5 miljoen (schatting Zorginstituut Nederland) tot en met besparingen van €3 miljoen (schatting aanvrager) afhankelijk van de dosering van ERT. Het expertisecentrum geeft aan dat het scenario dat leidt tot meerkosten van €2,5 miljoen het meest reëel is. Hierbij bestaat grote onzekerheid over het aantal patiënten dat van een van de twee enzymvervangings-therapieën (ERT) zal overstappen op eliglustat.