



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2017019397

Datum 25 april 2017  
Betreft GVS beoordeling migalastat (Galafold®)

**Zorginstituut Nederland**

Bedrijfsdiensten  
Automatisering

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

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

**Onze referentie**

2017019397

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 8 augustus 2016 (CIBG-16-02756) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of migalastat (Galafold®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Migalastat is beschikbaar als harde capsule. Elke capsule bevat 123 mg migalastat (als hydrochloride).

Het is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Fabry met een behandelbare  $\alpha$ -galactosidase A (GLA)-mutatie bij volwassenen of kinderen vanaf 16 jaar. Het aanbevolen doseringsschema is 123 mg migalastat (1 capsule) om de andere dag, op hetzelfde tijdstip van de dag.

**Uitkomst beoordeling**

Uit de overwegingen in het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport komt naar voren dat migalastat een therapeutische minderwaarde heeft t.o.v. de gebruikelijke behandeling met enzymvervangings therapie (ERT), agalsidase  $\alpha$  (Repagal®) en  $\beta$  (Fabrazyme®). Dit oordeel is gebaseerd op het feit dat onderzoeksgegevens ontbreken om met voldoende zekerheid te concluderen dat migalastat vergelijkbare gunstige effecten heeft als ERT. Omdat migalastat een oraal alternatief zou zijn voor ERT, blijft het wenselijk dat de therapeutische waarde ten aanzien van de gunstige en ongunstige effecten nader onderzocht wordt.

Omdat sprake is van een therapeutische minderwaarde komt migalastat niet in aanmerking voor opname in het GVS.

### **Voorwaardelijke toelating**

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket onder de voorwaarde dat in het gegeven tijdsbestek gegevens worden verzameld over de (kosten)effectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket. Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport 'Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket'.<sup>1</sup> Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – zijn wij nagegaan of migalastat een mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>2</sup> Op basis van de beschikbare gegevens over de effectiviteit lijkt migalastat ten opzichte van de standaardbehandeling geen veelbelovend product voor het systeem van voorwaardelijke toelating. Daarnaast is er nog een formeel argument, namelijk dat geen niet-academisch behandelcentrum kan deelnemen aan het onderzoek. Onze conclusie luidt daarom dat migalastat geen geschikte kandidaat is voor voorwaardelijke toelating.

### **Toekomstige ontwikkelingen**

Het Zorginstituut is uiteraard bereid om de pakketwaardigheid van migalastat opnieuw te overwegen wanneer niet eerder door het Zorginstituut beoordeelde aanvullende onderzoeksgegevens leiden tot wetenschappelijke publicaties.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

---

<sup>1</sup> De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut [www.zorginstituut.nl](http://www.zorginstituut.nl)

<sup>2</sup> Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).



Farmacotherapeutisch rapport migalastat  
(Galafold®) bij de langdurige behandeling van  
volwassenen en jongeren  $\geq 16$  jaar met  
bevestigde ziekte van Fabry ( $\alpha$ -galactosidase  
A-deficiëntie) en een behandelbare mutatie

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

Datum 25 april 2017  
Status definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015137036
Volgnummer	2016094994
	+31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. dr. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 11

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15**

2.1 Zoekstrategie 15

2.2 Databases & websites 15

2.3 Selectiecriteria 15

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Gunstige effecten 18

3.3 Ongunstige effecten 35

3.4 Ervaring 41

3.5 Toepasbaarheid 42

3.6 Gebruiksgemak 44

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 44

#### **4 Literatuur 47**

#### **Bijlage 1 Diagnostische criteria voor de ziekte van Fabry 51**

#### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 53**

#### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 55**

#### **Bijlage 4 Overzicht gebruikte bronnen 56**

#### **Bijlage 5 Risico op bias 57**

#### **Bijlage 6 De ontvankelijkheidsassay 59**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van migalastat bij de behandeling van langdurige behandeling van volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α-galactosidase A-deficiëntie), die een behandelbare mutatie hebben. Migalastat is daarbij vergeleken met enzymtherapie 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 langdurige behandeling van volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α-galactosidase A-deficiëntie), die een behandelbare mutatie hebben migalastat een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van enzymtherapie op basis van onvoldoende gegevens.

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 migalastat.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 24 april 2017.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

De ziekte van Fabry (OMIM 301500) is een aangeboren stofwisselingsziekte met progressief beloop. De oorzaak betreft het enzym α-galactosidase A, dat afwezig is of onvoldoende werkt. Zonder voldoende α-galactosidase A ontstaat progressieve ophoping van glycosphingolipiden, met name globotriaosylceramide, in de lysosomen van diverse celsoorten waaronder vaatendotheel en nier-, hart- en zenuwcellen. Dit leidt tot cellulaire dysfunctie en microvasculaire afwijkingen. Het primaire ziekteproces begint vroeg in het leven maar de meeste patiënten zijn aanvankelijk asymptomatisch. Waarschijnlijk leiden cellulaire dysfunctie en lysosomale stapeling op den duur tot een reeks gevolgen, waaronder irreversibele fibrose van hart en nierweefsel.<sup>1</sup>

Het gen dat codeert voor α-galactosidase A (*GLA*) ligt op het X-chromosoom. Mannen met de ziekte van Fabry hebben één aangedaan gen (hemizygoot) terwijl vrouwelijke patiënten zowel een aangedaan gen als een normaal gen hebben (heterozygoot). Bij vrouwen zorgt het normale gen ervoor dat er tenminste enig functioneel enzym is, naast slecht werkend enzym. Dit verschil tussen mannen en vrouwen heeft consequenties voor het ziektebeloop maar ook de diagnostiek (zie Bijlage 1).

De ziekte van Fabry kan veroorzaakt worden door een divers scala aan missense of nonsense puntmutaties, splicing mutaties, kleine deleties of inserties of grote deleties. Een publicatie uit 2015 vermeldt dat minstens 585 mutaties in het *GLA* gen bekend zijn, waarvan de meeste in slechts één familie zijn beschreven. Het merendeel van deze mutaties zorgt voor een niet functioneel enzym.<sup>1</sup> Echter niet alle varianten van het *GLA* gen zijn pathogeen. Sommige zijn onschuldig (polymorfismen) en van andere is niet bekend of zij klinische betekenis hebben. Screeningsstudies hebben met name varianten met geen, of onduidelijke, klinische betekenis gevonden.<sup>2</sup>

### 1.1.2 *Symptomen*

De symptomen van de ziekte van Fabry ontstaan bij klassiek aangedane jongens al op de kinderleeftijd (ca. 10 jaar). Een scala aan symptomen is beschreven op jonge leeftijd, ook bij meisjes, waarbij niet altijd duidelijk is of dit gerelateerd is aan de ziekte van Fabry. Met toenemende leeftijd ontstaat bij zowel vrouwen als mannen progressieve schade aan vitale organen. De levensverwachting wordt beperkt door eindstadium nierziekte en levensbedreigende cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties. De ziekte van Fabry heeft echter een breed spectrum van klinische fenotypes, die zich op verschillende manieren ontwikkelen (heterogene progressie).<sup>1</sup> De volgende alinea's geven eerst een overzicht van symptomen, gevolgd door toelichting op het fenotypisch spectrum en de consequenties voor de diagnostiek.

Vroege symptomen van de ziekte van Fabry zijn weergegeven in tabel 1.<sup>1</sup> 60-80% van zogenaamd klassiek aangedane kinderen ervaren pijn (periodieke aanvallen en/of chronische pijn).<sup>1</sup>

Tabel 1. Vroege symptomen (overgenomen uit Germain 2010)<sup>1</sup>

<b>Organ system</b>	<b>Sign/Symptom</b>
<b>Nervous system</b>	Acroparesthesias
	Nerve deafness
	Heat intolerance
	Hearing loss, tinnitus
<b>Gastrointestinal tract</b>	Nausea, vomiting, diarrhoea
	Postprandial bloating and pain, early satiety
	Difficulty gaining weight
<b>Skin</b>	Angiokeratomas
	Hypohidrosis
<b>Eyes</b>	Corneal and lenticular opacities
	Vasculopathy (retina, conjunctiva)
<b>Kidneys</b>	Microalbuminuria, proteinuria
	Impaired concentration ability
	Hyperfiltration
	Increased urinary Gb3 excretion
<b>Heart</b>	Impaired heart rate variability
	Arrhythmias
	ECG abnormalities (shortened PR interval)
	Mild valvular insufficiency

Met toenemende leeftijd worden functiestoornissen van de nieren, hart en hersenen belangrijker.<sup>3</sup> Eindstadium nierziekte komt met name voor bij klassiek aangedane mannen in het vierde tot vijfde decade.<sup>4</sup> Nierproblemen dragen in belangrijke mate bij aan de morbiditeit en mortaliteit. Cardiale symptomen komen voor bij ongeveer 40-60% van patiënten. Het betreft onder andere linker ventrikel hypertrofie en aritmie. Cardiale hypertrofie komt voor bij klassiek en niet-klassiek aangedane mannen en vrouwen.<sup>4</sup> In het eindstadium leidt fibrose tot congestief hartfalen. Maligne aritmieën kunnen leiden tot plotselinge hartdood. Cerebrovasculaire schade kan leiden tot een scala van symptomen, waaronder ernstige zoals herseninfarcten.

#### *Fenotypisch spectrum, diagnostiek en prognostische markers*

Het klinisch beeld bij mannen met ernstige, multisystemische ziekte is aanvankelijk genoemd het klassieke fenotype. Later zijn varianten beschreven waarbij slechts één orgaansysteem is aangedaan. Het klinisch spectrum bij vrouwen strekt van het 'klassieke' fenotype tot schijnbaar asymptomatisch, met daarnaast allerlei tussenvormen. Een deel van de vrouwen en de meeste niet-klassieke mannen ontwikkelen schade aan hart en hersenen; nierschade treedt veel minder vaak op in deze groepen en wordt dan vooral gezien in combinatie met hartziekte. Nierschade ontwikkelt zich langzamer bij vrouwen dan mannen.<sup>1</sup>

Het brede klinische spectrum van de ziekte van Fabry betekent complexe diagnostische criteria, zoals beschreven in Bijlage 1.<sup>5</sup> Er is onderzoek gedaan naar prognostische markers voor de ziekte van Fabry. Plasma- en urinespiegels van globotriaosylceramide (afgekort in dit rapport als Gb3, in sommige literatuur als GI3) correleren niet volledig met de ernst van klinische verschijnselen.<sup>6</sup> Onderzoek uit 2010 beschrijft een nieuwe kandidaat-biomarker, globotriaosylsflingosine

(afgekort in dit rapport als lyso-Gb3, in sommige literatuur als lyso-GI3).<sup>1</sup> In plasma is lyso-Gb3 altijd verhoogd bij mannen met het klassieke fenotype van Fabry, het is het laagst bij niet-klassieke vrouwen en het is ongeveer gelijk bij niet-klassieke mannen en klassieke vrouwen.<sup>7</sup> Plasma lyso-Gb3 is gemiddeld hoger bij mannelijke dan vrouwelijke patiënten. Na een jaar behandeling met enzymvervangende therapie daalde lyso-Gb3 bij mannen en steeg het niet bij vrouwen. Bij mannen vond de daling plaats binnen de eerste drie maanden van behandeling en de waardes bleef daarna stabiel.<sup>8</sup> Afwezigheid van daling is een aanwijzing dat er geen therapeutisch respons is op ERT, maar omgekeerd kan plasma lyso-GI3 dalen terwijl er toch ziekteprogressie is.

#### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De ziekte van Fabry komt voor in verschillende werelddelen maar is zeldzaam.<sup>1</sup> De geboorteprevalentie wordt geschat tussen 1:40,000 en 1:170,000.<sup>5</sup> Screeningsstudies bij hoogrisicopopulaties en pasgeborenen vonden veel hogere prevalenties van verlaagde α-galactosidase A activiteit, *GLA* mutaties of *GLA* varianten van onbekende betekenis.<sup>2</sup> In Nederland worden op dit moment ongeveer 80 patiënten met de ziekte van Fabry behandeld met enzymtherapie.<sup>9</sup>

#### 1.1.4 *Ernst*

De kwaliteit van leven is verlaagd bij die ziekte van Fabry, volgens onderzoeken met verschillende instrumenten waaronder SF-36 en EuroQoL. De levensverwachting wordt beperkt door eindstadium nierziekte en levensbedreigende cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties.<sup>1</sup>

#### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Behandeling bestaat enerzijds uit ondersteunende therapie (voor pijn, gastrointestinale symptomen, gehoorverlies, verstoorde nierfunctie, cardiologische problemen), profylaxe tegen herseninfarct, psychologische ondersteuning, enz. Anderzijds worden patiënten behandeld met enzymvervangings therapie (*enzyme replacement therapy*, ERT). Twee geneesmiddelen zijn beschikbaar als ERT, agalsidase α en β. Agalsidase α en β zijn geïndiceerd voor patiënten vanaf 7 en 8 jaar respectievelijk.<sup>10,11</sup> Beide middelen worden als infusie toegediend. Thuisbehandeling is vaak mogelijk. Er is meer zekerheid over de effectiviteit van enzymtherapie bij klassieke patiënten dan bij niet-klassieke patiënten.<sup>2</sup> CVZ heeft in 2012 geconcludeerd dat er onvoldoende gegevens waren om een uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit tussen agalsidase α en β.<sup>3</sup> In 2015 is een Europese consensusrichtlijn gepubliceerd over start- en stopcriteria voor behandeling met agalsidase α of β (tabel 2).<sup>5</sup>

Tabel 2. Europese start- en stopcriteria voor enzymvervangings therapie bij de ziekte van Fabry (Biegstraaten 2015)<sup>5</sup>

Patiëntkenmerken	Starten
Klassiek aangedane mannelijke patiënten	Start zodra er vroege klinische tekenen zijn van betrokkenheid van nieren, hart of hersenen. Overweeg starten bij patiënten ≥16 jaar zonder klinische tekenen of symptomen van betrokkenheid van organen.
Klassiek aangedane vrouwen en mannen met niet-klassieke vormen	Start zodra er vroege klinische tekenen zijn van betrokkenheid van nieren, hart of hersenen.
Vrouwen met niet-klassieke vormen	Overweeg starten bij vroege klinische tekenen die aan de ziekte toegeschreven worden
Ernstige nierinsufficiëntie, dialyse of die cognitieve achteruitgang	Behandeling niet onthouden maar zorgvuldig overwegen op individuele basis
Patiëntkenmerken	stoppen
Eindstadium ziekte van Fabry of comorbiditeit met levensverwachting <1 jaar	Overweeg stoppen
Cognitieve achteruitgang om welke reden ook of gebrek aan therapeutisch respons gedurende 1 jaar als neuropathische pijn de enige indicatie is voor enzymtherapie	Overweeg stoppen
Eindstadium nierziekte zonder optie voor niertransplantatie + gevorderd hartfalen	Overweeg stoppen
Non-compliance of verzuim	Stoppen

### 1.1.6 Migalastat (Galafold®) harde capsule

#### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Galafold is geïndiceerd voor langdurige behandeling van volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α-galactosidase A-deficiëntie), die een behandelbare mutatie hebben.<sup>12</sup>

#### 1.1.6.2 Dosering

Het aanbevolen doseringsschema bij volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder is 123 mg migalastat (1 capsule) eenmaal om de andere dag op hetzelfde tijdstip van de dag.<sup>12</sup>

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Bepaalde *GLA*-mutaties kunnen leiden tot de productie van abnormaal gevouwen en instabiele mutantvormen van α-galactosidase A. Migalastat is een farmacologische chaperone die is bedoeld om selectief en reversibel met hoge affiniteit te binden aan de actieve plaatsen van bepaalde mutantvormen van α-galactosidase A, de genotypen die behandelbare mutaties worden genoemd. De binding aan migalastat stabiliseert deze mutantvormen van α-galactosidase A in het endoplasmatisch reticulum en faciliteert dat ze op de juiste wijze worden getransporteerd naar

lysosomen, waar de α-galactosidase A-activiteit door dissociatie van migalastat wordt hersteld. Dit leidt tot het afbraak van Gb3 en verwante substraten.<sup>12</sup>

Een andere term voor behandelbare mutaties is ontvankelijke mutaties (*amenable mutations*).<sup>12,13</sup>

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Migalastat is een weesgeneesmiddel.

Per maart 2016 zijn 850 *GLA* mutaties onderzocht in een in vitro assay, waarvan 269 als ontvankelijk zijn gecategoriseerd voor behandeling met migalastat en 581 als niet ontvankelijk.<sup>13</sup> De samenvatting van productkenmerken (SmPC) bevat tabellen die aangeven welke *GLA* mutaties wel en niet ontvankelijk zijn. (De tabellen zijn ook beschikbaar via een website voor bevoegde zorgverleners in de EU, [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com).)

Niet alle *GLA* mutaties zijn getest in de assay. Mutaties die niet getest zijn worden beschouwd als niet ontvankelijk. Dit betreft o.a. grote deleties, inserties, truncaties, frameshift mutaties en splice site mutaties. Dergelijke mutaties leiden vaak tot verlies van grote eiwitdomeinen waardoor de structuur en functie van het enzym veranderen; soms wordt het enzym niet eens tot expressie gebracht. De ontvankelijkheidsassay is overigens ongeschikt om splice site mutaties te testen.<sup>12</sup>

Naarmate er nieuwe mutaties getest zullen worden, zullen de resultaten voorgedragen worden aan de EMA en zullen de tabellen met wel en niet ontvankelijke mutaties herzien worden.<sup>13</sup>

#### Achtergrondinformatie over de ontvankelijkheidsassay

De ontvankelijkheidsassay is veranderd in de loop van de klinische studies. Sommige patiënten die oorspronkelijk zijn geïnccludeerd op basis van de assay bleken, volgens de gevalideerde assay, mutaties te hebben die niet ontvankelijk zijn voor migalastat. Dit heeft geleid tot een herdefinitie van de ITT populatie. Overigens worden de termen ITT en mITT niet uniform gebruikt in de klinische studies; de verschillen worden uitgelegd in Tabellen 3 en 4.

In dit rapport wordt de gevalideerde assay aangeduid als GLP-HEK (*good laboratory practice - human embryonic kidney*). Bijlage 6 bevat meer informatie over de ontvankelijkheidsassay, die relevant is voor de beoordeling van de therapeutische waarde van migalastat.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van migalastat (Galafold®) bij langdurige behandeling van volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α-galactosidase A-deficiëntie), die een behandelbare mutatie hebben vergeleken met enzymtherapie? Met behandelbare mutatie wordt bedoeld een mutatie geclassificeerd als behandelbaar met de GLP-HEK assay.

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

Patiënten met de ziekte van Fabry van 16 jaar en ouder, met een ontvankelijke mutatie volgens de GLP-HEK assay. De diagnose is gesteld conform de meest recente criteria. Patiënten voldoen aan de meest recente criteria voor starten van causale behandeling (d.w.z. ERT). Zowel ERT naïeve als eerder met ERT behandelde

patiënten behoren tot de doelgroep.

1.2.3 *Interventie*  
Migalastat

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Enzymvervangingstherapie.

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
Geraadpleegde bronnen m.b.t. uitkomstmaten zijn de herbeoordeling van ERT in 2012 door CVZ,<sup>3</sup> een Cochrane review over ERT uit 2016,<sup>14</sup> een EMA richtlijn over trials bij kleine populaties<sup>15</sup>, de artikelen die al geciteerd zijn i.h.k.v. de achtergrondinformatie en expert opinie van een behandelaar uit het Amsterdam Lysosome Center 'Sphinx' (AMC)<sup>16</sup>.

Dit rapport gebruikt de volgende prioritering:

Cruciale uitkomstmaten

- een of meer cardiale maten
- een of meer maten voor neurologische stoornis (w.o. pijn, herseninfarct)
- ernstige bijwerkingen

Belangrijke uitkomstmaten

- Kwaliteit van leven

Overige uitkomstmaten

- een of meer maten van nierfunctie
- plasma lyso-GI-3
- andere surrogaat eindpunten mits in lijn met de EMA voorwaarden<sup>15</sup>

Toelichting

Gerandomiseerde studies duren meestal te kort om eindstadium-uitkomsten te meten. Functionele maten (b.v. GFR, *glomerular filtration rate* voor nierfunctie) zijn daarom acceptabel. Dit rapport volgt het standpunt van EMA richtlijn m.b.t. surrogaateindpunten bij kleine patiëntenpopulaties: surrogaateindpunten zijn acceptabel mits plausibel en het liefst gevalideerd. Als een surrogaat eindpunt nog niet gevalideerd is, moet de fabrikant een plan opstellen voor lange termijn studies ter onderbouwing van klinisch gunstige effecten, veiligheid en risk/benefit beoordeling.<sup>15</sup> Het belang van een uitkomstmaat kan variëren afhankelijk van het geno- en fenotype van de patiënten in een studie. In de volgende twee alinea's wordt dit toegelicht voor nierfunctie en cardiale maten.

Nierfunctie is in zijn algemeenheid een klinisch relevante uitkomst bij de ziekte van Fabry, maar er zijn grote verschillen per fenotype.<sup>4</sup> Bij klassiek aangedane mannen gaat het natuurlijk beloop van eGFR achteruit, maar bij de meeste andere fenotypes niet.<sup>4</sup> Dit betekent dat voor de populatie die geïndiceerd is voor migalastat, voor veel patiënten eGFR geen relevante uitkomstmaat is. Om deze reden is nierfunctie als overige uitkomstmaat gepositioneerd voor deze beoordeling.

Cardiale massa relevant voor alle fenotypes, omdat cardiale hypertrofie bij alle fenotypes voorkomt.<sup>4</sup> Linker ventrikelhypertrofie (LVH) is een belangrijke voorspeller van hartfalen en myocard infarct bij de ziekte van Fabry.<sup>17</sup> MRI is een nauwkeuriger meetmethode dan echografie.<sup>16,18</sup> Herhaalde metingen met echografie bij mensen zonder de ziekte van Fabry variëren met ca. 0,3 g/m<sup>2</sup> binnen één observator en de tussen-observator variatie is ongeveer 4,5 tot 6,3 g/m<sup>2</sup>.<sup>13,18</sup>



1.2.6 *Relevante follow-up duur*

De kortste studies die zijn meegewogen bij de herbeoordeling van enzymtherapie voor de ziekte van Fabry duurden een half jaar.<sup>3</sup> Voor dit rapport wordt ook een studieduur van minimaal een half jaar aangehouden. Een langere follow-up duur is echter wenselijk omdat de ziekte van Fabry langzaam progressief is.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Randomiseren is wenselijk omdat sommige kenmerken (b.v. geslacht van de patiënt) de prognose beïnvloeden. Echter het langzaam progressieve beloop van de ziekte maakt langetermijn studies extra waardevol, welke om praktische of ethische redenen waarschijnlijk observationeel moeten zijn. Blindering van patiënten en behandelaren is niet mogelijk bij een directe vergelijking van migalastat (oraal) met enzymtherapie (intraveneus). Laboratorium- en beeldvormende uitkomstmaten kunnen wel geblindeerd beoordeeld worden.

Migalastat is geregistreerd voor patiënten met specifieke genotypes. Het is daarom belangrijk dat studies genotypische informatie rapporteren.



## 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 zijn er literatuursearches verricht met de zoektermen:

"migalastat"[All Fields] en

"agalsidase alfa"[Supplementary Concept] OR "agalsidase beta"[Supplementary Concept] AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]) AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library tot 15-8-2016. Artikelen over enzymtherapie zijn alleen gezocht met publicatiedatum vanaf 1-1-2011, omdat oudere artikelen gescreend zijn door CVZ bij de herbeoordeling van ERT in 2011.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent langdurige behandeling van volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α-galactosidase A-deficiëntie), die een behandelbare mutatie hebben: RIZIV, NICE, Scottish Medicines Consortium, IQWIG. Verschillende instanties zijn bezig met scoping of farmaco-economische beoordeling van migalastat of hebben een beoordeling afgerond.

### 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 migalastat bij volwassenen met de ziekte van Fabry. Prospectief niet vergelijkende onderzoeken zullen meegenomen worden ter ondersteuning van bewijs over gunstige en ongunstige effecten, met name vanwege informatie over de langere termijn.
- Vergelijkende klinische onderzoeken naar de effectiviteit van ERT bij volwassenen met de ziekte van Fabry, gepubliceerd na de herbeoordeling van ERT door CVZ (2011). Studies die samengevat zijn in recente systematische reviews worden meegenomen, ongeacht publicatiedatum, als zij aanvullend zijn aan de herbeoordeling. Prospectief niet-vergelijkende onderzoeken zullen meegenomen worden mits gepubliceerd vanaf 2011, ter ondersteuning van bewijs over gunstige en ongunstige effecten, met name vanwege informatie over de langere termijn.

Exclusiecriteria:

- Case reports
- conferentie abstracts

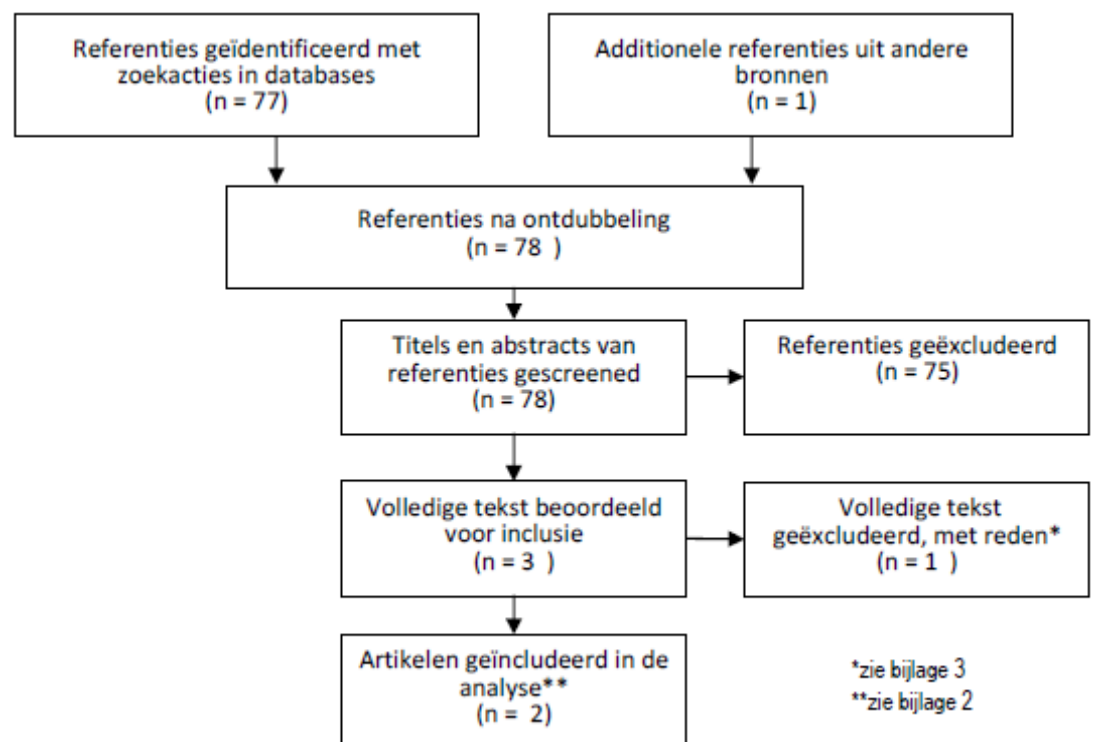
- studies die verschillende doseringen of soorten ERT vergelijken
- niet-vergelijkende studies die zich beperken tot één soort ERT

## 3 Resultaten

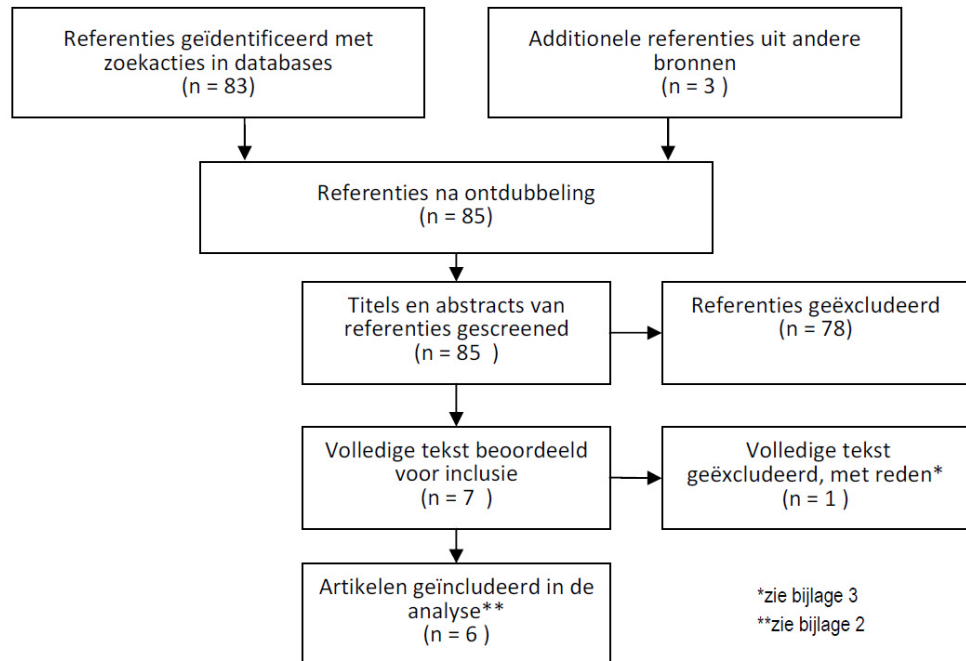
### 3.1 Resultaten literatuursearch

Naast de rechtstreeks vergelijkende RCT in de EPAR zijn er 7 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch: 1 RCT met migalastat versus placebo (Germain 2016)<sup>14</sup>, 1 systematische review over ERT (El Dib 2016)<sup>19</sup> die verwees naar 3 bruikbare RCTs met ERT versus placebo (Eng 2001, Schiffmann 2001, Banikazemi 2007)<sup>20-22</sup> en 2 niet-vergelijkende onderzoeken met ERT (van Breemen 2011 en Wyatt 2012)<sup>8,23</sup>. De rechtstreeks vergelijkende RCT (Hughes 2016)<sup>17</sup> is gepubliceerd na het afsluiten van de search en is meegenomen onder 'additionele referenties uit andere bronnen'. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

Search op migalastat



## Search op ERT



### *Toepassing van GRADE systematiek*

Conform GRADE worden eerst alle geïncludeerde studies beschreven en beoordeeld op risico op bias. Daarna wordt elke uitkomstmaat apart besproken. Eerst wordt een directe vergelijking gemaakt tussen migalastat met ERT, waarbij de kwaliteit van het bewijs wordt beoordeeld met GRADE, met presentatie in een tabel. Dit kan gezien worden als de primaire analyse. Vervolgens wordt bewijs via indirecte vergelijking beschouwd, op basis van (meta-analyse van) gerandomiseerde studies van migalastat of ERT versus placebo. De kwaliteit van dat bewijs wordt narratief beschreven. Tot slot worden niet-gerandomiseerde studies besproken. Voor elke uitkomstmaat wordt besproken of indirecte vergelijking bruikbaar bewijs toevoegt aan de directe vergelijking.

## 3.2 Gunstige effecten

### 3.2.1 Evidentie

#### 3.2.1.1 Beschrijving van studies

##### Studies met migalastat

#### **Open-label, gerandomiseerde overstapstudie bij patiënten op ERT, migalastat vs ERT, 18 maanden (AT1001-12)<sup>13</sup>**

##### *Studie opzet en patiëntkenmerken*

Patiënten moesten 16 jaar of ouder zijn en minstens 1 jaar onder behandeling met ERT (algalsidase alfa of beta), met GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Het genetische inclusiecriteria was gebaseerd op de voorlopige HEK assay. Achteraf zijn patiënten gecategoriseerd met de GLP-HEK (gevalideerde assay). De diagnose van de ziekte van Fabry was gesteld door de behandelend arts en leek aannemelijk op basis van het patiëntdossier. Alle patiënten voldeden aan de huidige richtlijn voor starten van

behandeling (zoals beschreven in Biegstraaten 2015). Echter het dient opgemerkt te worden dat sommige patiënten een mutatie hadden waarvan, volgens de EPAR, de relatie met ziekte-activiteit ter discussie staat (b.v. A143T). Uit de EPAR kan opgemaakt worden dat de studiepopulatie bestond uit een mengsel van klassieke en overige fenotypes. De meeste patiënten hadden geen klassiek fenotype.

Patiënten zijn gerandomiseerd 1,5:1 naar migalastat of ERT. Er is gestratificeerd op geslacht en proteïnurie (<100 mg/24h; ≥100 mg/24u). De doseringen van migalastat en ERT waren conform de registratie. De RCT duurde 18 maanden. Daarop volgde een extensiestudie van 12 maanden met alleen migalastat; die studie loopt nog.

Tabel 3 beschrijft de belangrijkste kenmerken van de geanalyseerd populaties.

Tabel 3. Patiëntenpopulaties geanalyseerd in de RCT migalastat vs ERT

naam	beschrijving	migalastat	ERT	totaal
ITT	Gerandomiseerd	36	24	60
	<i>waarvan GLP-HEK ontvankelijk</i>	34	22	56
Safety	Minstens 1 dosis studiemedicatie	36	21	57
	<i>Waarvan GLP-HEK ontvankelijk</i>	34	19	53
mITT	≥ 1 dosis studiemedicatie + GLP HEK ontvankelijk + voldoende metingen beschikbaar*	34	18	52
PP	mITT patiënten die 18 maanden zijn behandeld volgens protocol	?	?	?

\*Voor- en nameting mGFR<sub>iohexol</sub> en nameting eGFR<sub>CKD-EPI</sub>.

De EPAR beschrijft de meeste baseline kenmerken voor de Safety populatie. Aan het begin van de studie waren de demografische en klinische gegevens van de twee behandelarmen vergelijkbaar. In zijn geheel had de Safety populatie 56% vrouwen, een gemiddelde leeftijd van 53 jaar (18 tot 72), de diagnose was gesteld gemiddeld 11 jaar geleden en 65% gebruikte agalsidase alfa. Voordat ERT werd gestart had ongeveer 70% van de patiënten afwijkingen in meerdere organen. 47% van de patiënten gebruikte een ACE remmer, angiotensine receptor blokkerend geneesmiddel en/of een renine remmer. Alle patiënten hadden proteïnurie maar wel een bijna normale nierfunctie, gedefinieerd als eGFR van ongeveer 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plus proteïnurie (CKD stadium 1 of 2) (gemiddelde baseline waarde 91,9 ± 2,8 (SEM)).<sup>17</sup> De gemiddelde cardiale massa was in de buurt van normaal met een gemiddelde baseline waarde voor LVMI van 97,5 ± 4,7 (SEM) g/m<sup>2</sup> in de migalastat groep en 94,6 ± 5,6 (SEM) g/m<sup>2</sup> in de ERT groep (in de gezonde mensen van ca. 50 jaar is LVMI ongeveer 92-95 g/m<sup>2</sup> volgens de EPAR; in het artikel van Hughes uit 2016 is hypertrofie gedefinieerd als meer dan 95 en 115 g/m<sup>2</sup> respectievelijk voor vrouwen en mannen)<sup>17</sup>. De baseline waardes voor pijn waren gemiddeld laag (1,29 ± 0,31 (SEM) en 2,12 ± 0,56 (SEM) in respectievelijk de migalastat en ERT armen (de schaal loopt van 0-10 waarbij 10 de ergst mogelijke pijn is). Kwaliteit van leven

voor het fysieke component van de SF-36 was  $47,8 \pm 1,9$  (SEM) en  $40,4 \pm 2,7$  (SEM) en voor het mentale component  $49,3 \pm 1,8$  (SEM) en  $50,6 \pm 2,6$  (SEM) in de migalastat en ERT armen.

Zoals blijkt uit tabel 3 hadden 53/57 van de patiënten in de safety populatie een ontvankelijke mutatie volgens de GLP-HEK assay. (Het eerder besproken A143T genotype is ontvankelijk volgens GLP-HEK). In de mITT populatie hadden 39% en 31% van de patiënten respectievelijk in de migalastat en ERT armen linker ventrikel hypertrofie (LVH) volgens de criteria van het artikel van Hughes uit 2016. In de mITT populatie waren de plasma lyso-Gb3 waarden op baseline gemiddeld  $9,1 (\pm 10,8)$  en  $17,6 (\pm 20,8)$  nmol/l in de migalastat en ERT armen.

GFR was het primaire eindpunt van de studie. GFR wordt gebruikt om de nierfunctie te schatten op basis van serum creatinine en, afhankelijk van de gebruikte formule, op gewicht of leeftijd en geslacht en ras. Volgens de EMA zijn  $mGFR_{iohexol}$  en  $eGFR_{CKD-EPI}$  de beste manieren om GFR te meten en schatten, hoewel bij de gebruikte methode om eGFR te berekenen er mogelijke een over- of onderschatting kan zijn van ongeveer  $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (EPAR, blz. 40/110). Bij het wetenschappelijk overleg vooraf heeft de EMA geadviseerd dat migalastat als vergelijkbaar beschouwd kon worden met ERT als voldaan werd aan de volgende twee criteria: het verschil in eGFR moest zijn  $\leq 2,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (*least squares*) en er moest  $>50\%$  overlap zijn tussen de 95% betrouwbaarheidsintervallen van de gemiddelde geannualiseerde verandering van GFR. De EPAR merkt op dat de studie niet gepowered was om non-inferioriteit aan te tonen (bl.53/110).

### **Gerandomiseerde dubbelblinde studie migalastat vs placebo, 6 maanden (AT1001-11) en extensie<sup>13,14</sup>**

#### *Studie opzet en patiëntkenmerken*

Patiënten moesten voldoen aan o.a. de volgende inclusiecriteria: leeftijd van 16 tot 74 jaar, nooit of in de laatste zes maanden niet behandeld met ERT (algalsidase alfa of beta),  $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en urine Gl-3  $\geq 4$  keer de bovengrens van het normale gebied. Het genetische inclusie criterium was gebaseerd op de voorlopige HEK assay. Achteraf zijn patiënten gecategoriseerd met de GLP-HEK (gevalideerde assay). De EPAR meldt dat het diagnostisch algoritme geen onderdeel uitmaakte van het protocol. De EPAR bevestigt niet of patiënten voldeden aan de huidige richtlijn voor starten van behandeling. Uit de EPAR kan opgemaakt worden dat de studiep populatie bestond uit een mengsel van klassieke en overige fenotypes. De meeste patiënten hadden geen klassiek fenotype.

Patiënten zijn gerandomiseerd 1:1 met blokrandomisatie naar migalastat of placebo, gestratificeerd op geslacht. Migalastat en ERT zijn gegeven conform de geregistreerde doseringen. Deze fase van de RCT duurde 6 maanden.

In de daarop volgende 6 maanden konden alle patiënten open label migalastat gebruiken (zonder dat de blindering van de eerste fase werd opgeheven), gevolgd door nog 12 maanden open label behandeling met migalastat. In de bespreking van resultaten worden deze open label behandelperiodes aangeduid als de extensiestudie. Er is echter geen systematische beschrijving van deze studie gepubliceerd.

Tabel 4 beschrijft de belangrijkste kenmerken van de geanalyseerde populaties.



Tabel 4. Patiëntenpopulaties geanalyseerd in de RCT migalastat vs placebo

naam	beschrijving	migalastat	placebo	totaal
ITT	Gerandomiseerd	34	33	67
	<i>waarvan GLP-HEK ontvankelijk</i>	28	22	50
Safety	Minstens 1 dosis studiemedicatie	34	33	67
	<i>waarvan GLP-HEK ontvankelijk</i>	28	22	50
mITT	≥ 1 dosis studiemedicatie + nierbiopt vóór en na	30	30	60
	<i>Waarvan GLP-HEK ontvankelijk</i>	25	20	45
PP	mITT patiënten zonder grote protocolovertredingen	?	?	?

In de volgende alinea worden de patiëntkenmerken besproken. Waar mogelijk worden gegevens vermeld van de ITT populatie met een GLP-HEK ontvankelijke mutatie. Als die gegevens ontbreken worden de kenmerken vermeld van de algehele ITT populatie (ongeacht de mutatie).

Aan het begin van de studie waren de twee behandelarmen van de ITT populatie met een GLP-HEK ontvankelijke mutatie vergelijkbaar m.b.t. demografische en klinische kenmerken. Deze populatie had 64% vrouwen, een gemiddelde leeftijd van 43 jaar, de diagnose was gesteld gemiddeld 6 jaar geleden en 22% van de patiënten had in het verleden ERT gebruikt. Bij 94% waren ≥2 orgaansystemen betrokken. 42% gebruikte een ACE remmer, angiotensine receptor blokkerend geneesmiddel en/of een renine remmer. Bij de start van de trial was de gemiddelde  $eGFR_{CKD-EPI}$   $92,7 \pm 23,0$  (SD) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Plasma lyso-Gb3 waarden waren gemiddeld  $45,0 (\pm 53,0)$  nmol/l. Baseline scores voor ernst van pijn op de Brief Pain Inventory (BPI) waren mild (0,9 tot 2,7). In ITT populatie met een ontvankelijke mutatie hadden patiënten op baseline gemiddeld een bijna normale LVMI ( $96,5 \text{ g/m}^2 \pm 5,0 \text{ SEM}$ ). Volgens de criteria zoals beschreven voor de rechtstreeks vergelijkende studie had 25% van de patiënten LVH. De mutaties van de GLP-HEK ontvankelijke en niet-ontvankelijke patiënten zijn vermeld in Tabel S2 van Germain 2016.<sup>14</sup> Sommige mutaties kwamen voor bij meerdere patiënten.

De vooraf gedefinieerde primaire uitkomstmaat was een afname van ≥50% in het gemiddelde aantal GI-3 inclusies in interstitiële niercapillairen. De histologische beoordelingsmethode is analytisch gevalideerd.<sup>24</sup> De EPAR vermeldt dat een kwalitatieve relatie tussen GI-3 inclusies en klinische uitkomst aangenomen kan worden. Het vermeldt echter ook dat een kwantitatieve relatie niet aangetoond kan worden, en dat derhalve GI-3 inclusies in de nier niet gebruikt kunnen worden voor het voorspellen van klinisch voordeel (benefit) van migalastat (blz.48/110). Gb3 inclusies worden voor de GRADE beoordeling meegenomen als overige uitkomstmaat. Het aantal GI-3 inclusies op baseline bij de mITT populatie met GLP-HEK ontvankelijke mutaties was gemiddeld  $0,649$  (SD1,23) en  $0,493$  (SD 0,594), bij de migalastat en de placebo behandelarm respectievelijk.

#### Overige (meta-analyses van) gerandomiseerde studies

##### **Cochrane review ERT (El Dib 2016)<sup>19</sup>**

Deze review is een update van een eerdere uit 2013. Het onderzocht de effectiviteit en veiligheid van ERT bij de ziekte van Fabry vergeleken met andere interventies, placebo of geen interventie, in gerandomiseerde gecontroleerde trials. Alle geïnccludeerde studies zijn gepubliceerd vóór 2011 en zijn beschouwd tijdens de herbeoordeling van ERT. Drie RCTs genoemd in de review zijn niettemin geïnccludeerd in dit rapport omdat zij relevante uitkomstmaten rapporteren die niet zijn uitgewerkt in de herbeoordeling van ERT in 2011 (Schiffmann 2001, Eng 2001, Banikazemi 2007).

##### **ERT versus placebo (Banikazemi 2007)<sup>22</sup>: cerebrovasculaire events**

82 patiënten zijn gerandomiseerd naar ERT of placebo (n=51 en n=31, gemiddelde leeftijd 47 en 44). Cerebrovasculaire events zijn gemeten gedurende 18 maanden behandeling.

##### **ERT versus placebo (Schiffmann 2001)<sup>21</sup>: pijn**

26 mannelijke patiënten van 16 tot 56 jaar zijn geïnccludeerd. 14 en 12 zijn gerandomiseerd naar ERT en placebo, respectievelijk. Pijn is gemeten met BPI. De behandeling duurde 6 maanden. Alle patiënten hadden neuropathische pijn op baseline (BPI gemiddeld 3,8 en 5,4 in de ERT en placebo-armen respectievelijk).

##### **ERT versus placebo (Eng 2001)<sup>20</sup>: Gb3 inclusies**

58 mannelijke patiënten zijn gerandomiseerd tot ERT of placebo (28 versus 32). Afname van Gb3 inclusies in niercapillairen is gemeten met een score van 0 tot 3 (0=geen of bijna geen inclusies). De uitkomst is gemeten als het percentage patiënten met score 0, na 5 maanden behandeling.

#### Overige studies

##### **ERT case series (Wyatt 2012)<sup>23</sup>: eGFR, LVMI, cerebrovasculaire events, kwaliteit van leven**

311 patiënten, voornamelijk volwassenen, zijn gevolgd retrospectief en deels prospectief, al dan niet onder behandeling met ERT. Er is gekeken naar de associatie tussen tijd op ERT en diverse uitkomstmaten. Patiënten zijn maximaal 9 jaar behandeld met ERT (gemiddeld 3 jaar).

##### **ERT pre-post studie (van Breemen 2011)<sup>8</sup>: plasma lyso-Gb3**

43 volwassenen met het klassieke fenotype zijn geïnccludeerd. Plasma lyso-Gb3 is gemeten vóór behandeling met ERT en gedurende 12 maanden.

#### *Risico op bias*

Het risico op bias van de geïnccludeerde studies wordt samengevat in Figuur 1. Bijlage 5 bevat een toelichting.

Fig. 1 Risico op bias

	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
1 migalastat vs ERT (EPAR & Hughes 2016)	+	+	-	?	-	+	-
2 migalastat vs placebo (EPAR & Germain 2016)	+	+	+	+	-	-	-
3 ERT Cochrane review (El Dib 2016)	+	+	+	+	+	+	+
4 ERT vs placebo (Banikazemi 2007)	+	+	+	+	+	+	-
5 ERT vs placebo (Eng 2001)	?	?	?	?	?	+	-
6 ERT vs placebo (Schiffmann 2001)	+	+	?	?	+	+	?
7 ERT case series (Wyatt 2012)	-	-	-	-	-	+	+
8 ERT pre-post plasma lysosomal GII (van Breemen 2011)	?	+	+	+	+	+	+

Legenda: groene + (=laag), gele ? (=onduidelijk), rode - (=hoog) risico op bias

### 3.2.1.2 Cruciale uitkomstmaten

#### Cardiale maten

Dit wordt beschouwd a.d.h.v. cardiale massaverandering gemeten als LVMI. In de hier besproken studies werd LVMI gemeten d.m.v. echografie.

#### rechtstreekse vergelijking

Tabel 5a laat zien dat LVMI afnam na 18 maanden behandeling met migalastat of ERT.<sup>13</sup> De afname was numeriek groter met migalastat (-4,6 g/m<sup>2</sup>). Dit verschil was niet statistisch significant.

De data wijzen op vergelijkbare effecten van migalastat en ERT op cardiale massa, maar de kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Er is met 1 punt gedowngrade vanwege risico op bias en met 2 punten vanwege onnauwkeurigheid, omdat de studie weinig patiënten had met als gevolg ernstige imprecisie.

#### indirecte vergelijking

Tabel 5b laat zien dat na 6 maanden behandeling LVMI een beetje afnam met migalastat en een beetje toenam met placebo.<sup>13,14</sup> Het verschil was  $6,7 \text{ g/m}^2$  in het voordeel van migalastat (er waren geen gegevens om het betrouwbaarheidsinterval uit te kunnen rekenen). De studie had een hoog risico op bias (zie Bijlage 5). Er is geen vergelijkbare studie van ERT versus placebo.

De extensiestudie met migalastat, bij patiënten met een ontvankelijke mutatie die doorbehandeld werden na de placebogecontroleerde studie, liet zien dat na 24 maanden de jaarlijkse verandering van LVMI gemiddeld  $-3,1 \text{ g/m}^2$  was ( $N=14$ , SD 8,9). Gemiddeld was er daling, wat gunstig is, maar er is een groot risico op bias (zie ook bespreking van selectieve rapportage, Bijlage 5).

Een *case series* onderzoek met ERT vond aanwijzingen voor een associatie tussen tijd op ERT (als lineaire variabele) en afname van LVMI bij volwassenen met de ziekte van Fabry. Dit betrof een secundaire analyse. In de primaire analyse was tijd op ERT gecategoriseerd naar 0, <12, 12-36 of >36 maanden. Alleen de subgroep met >36 maanden behandeling had een statistisch significante afname van LVMI (zie Wyatt 2012, Tabel 47 en Figuur 26).<sup>23</sup> Deze studie is geïncludeerd omdat zij enige informatie geeft over cruciale en andere uitkomstmaten op de lange termijn bij behandeling met ERT. Niettemin is de kwaliteit van het bewijs beperkt door het risico op bias en indirectheid (geen gegevens over de ontvankelijkheid van de mutaties voor migalastat en gebruik van een andere uitkomstmaat: associatie tussen tijd op therapie en uitkomst).

Concluderend, het rechtstreekse bewijs over een vergelijkbaar effect van migalastat en ERT op cardiale massa is van zeer lage kwaliteit. Kortdurend placebogecontroleerd onderzoek had een hoog risico op bias en kan niet vergeleken worden met placebogecontroleerd onderzoek met ERT. Een extensiestudie met migalastat wijst numeriek in de gunstige richting en voor ERT zijn die aanwijzingen er ook, op basis van case series.

### **Cerebrovasculaire gebeurtenis (TIA, herseninfarct)**

#### *rechtstreekse vergelijking*

Tabel 5a laat zien dat tijdens 18 maanden behandeling, cerebrovasculaire events optraden bij 0/34 patiënten behandeld met migalastat en 1/18 patiënten behandeld met ERT.<sup>13</sup> Het relatief risico is gunstiger voor migalastat maar niet statistisch significant (0,17; 0,01 tot 4,37).

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Er is met 1 punt gedowngrade vanwege risico op bias, met 2 punten vanwege onnauwkeurigheid (de studie had weinig patiënten en de event rate was laag).

#### *indirecte vergelijking*

Na 6 maanden behandeling met migalastat of placebo vonden geen cerebrovasculaire events plaats (Tabel 5b) (0/34 en 0/33).<sup>13,14</sup> De studie had een hoog risico op bias.

In een RCT van 18 maanden waren er onder ERT 0/51 en onder placebo 2/31 events, relatief risico 0,12 (0,01 tot 2,48), in het voordeel van ERT maar niet statistisch significant.<sup>19,22</sup> De studie had een laag risico op bias. De kwaliteit van het bewijs uit deze twee studies wordt beperkt door imprecisie (lage event rate) en indirectheid (verschil in behandelperiode; geen gegevens in de ERT studie over de ontvankelijkheid van de mutaties voor behandeling met migalastat).

Uit de extensiestudie met migalastat blijkt dat TIA en herseninfarct zich voordeden bij patiënten die behandeld zijn met migalastat tot 24 maanden (tabel 4 van Germain 2016)<sup>14</sup>, maar de plaatselijke onderzoeker achtte deze gebeurtenissen niet gerelateerd aan migalastat. Het aantal gebeurtenissen, het tijdstip en het eventueel staken van migalastat worden niet vermeld.

Een *case series* onderzoek met ERT vond geen associatie tussen tijd op ERT en risico op een cerebrovasculaire gebeurtenis.<sup>23</sup> (Zie paragraaf cardiale maten voor toelichting over de kwaliteit van het bewijs op basis van deze studie.)

Concluderend, rechtstreeks vergelijkend onderzoek wijst op een vergelijkbare uitkomst met migalastat en ERT op cerebrovasculaire gebeurtenissen (bewijs van zeer lage kwaliteit). Kortdurend placebogecontroleerd onderzoek liet geen numeriek effect zien van migalastat (NB geen events in beide studiemeren) terwijl een iets langer durend, placebogecontroleerd onderzoek met ERT een numeriek gunstig effect liet zien van ERT. Langere termijn observationele studies illustreren dat cerebrovasculaire events zich voordoen onder beide behandelingen maar geven geen informatie over vergelijkbaarheid.

### **Pijn**

Dit is beoordeeld aan de hand van ernst van pijn gemeten met de BPI. De schaal loopt van 0-10. Een verandering van 1 is klinisch relevant.<sup>3</sup> De studies vermelden niet of patiënten pijnstilling gebruikten.

#### *rechtstreekse vergelijking*

De vergelijking na 18 maanden behandeling met migalastat en ERT liet een verschil van 0,34 op de BPI schaal, 95% BI -1,43 tot 2,11 (Tabel 5a) zien, numeriek in het nadeel van migalastat.

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Er is met 1 punt gedowngrade vanwege risico op bias en met nog 1 punt 2 punten vanwege onnauwkeurigheid, omdat de studie weinig patiënten had en het betrouwbaarheidsinterval een erkende klinische relevantiegrens overschrijdt.

#### *indirecte vergelijking*

Na 6 maanden behandeling met migalastat of placebo wordt narratief gerapporteerd dat er geen verschil was tussen migalastat of placebo (Tabel 5b).<sup>13,14</sup> Vóór behandeling lag de pijnscore tussen 0,9 en 2,7. De studie heeft een hoog risico op bias.

In een RCT waar mannen 6 maanden zijn behandeld met ERT of placebo had ERT een effect van 2,0 punten vermindering (95% BI -3,7 tot -0,3) gemeten met BPI,<sup>19,21</sup> een statistisch significant en klinisch relevant verschil. Het risico op bias was laag maar de kwaliteit van het bewijs uit deze twee studies wordt beperkt door indirectheid (de ERT studie bevatte alleen mannen en had geen gegevens over de ontvankelijkheid van de mutaties voor behandeling met migalastat).

De extensiestudie met migalastat vermeldt alleen dat pijn niet erger werd tussen maand 6 en 24 van behandeling met migalastat maar er is een groot risico op bias (zie ook bespreking van selectieve rapportage, Bijlage 5).

Een *case series* onderzoek met ERT vond geen associatie tussen tijd op ERT en pijn.<sup>23</sup> (Zie paragraaf Cardiale maten voor toelichting over de kwaliteit van het bewijs op basis van deze studie.)

Concluderend, rechtstreeks vergelijkend onderzoek wijst op een vergelijkbare uitkomst met migalastat en ERT op pijn (bewijs van zeer lage kwaliteit). Kortdurend

placebogecontroleerd onderzoek gaf geen aanwijzingen voor een effect van migalastat op pijn. Dit laat zich moeilijk vergelijken met ERT bij een populatie met meer pijn op baseline. Langere termijn observationele studies zijn niet informatief over vergelijkbaarheid van migalastat en ERT op pijn.

### **Ernstige bijwerkingen**

#### *rechtstreekse vergelijking*

Gedurende 18 maanden behandeling hadden 7/36 patiënten in de migalastat arm en 7/21 in de ERT arm ernstige bijwerkingen (14% minder met migalastat, 95% BI - 38% tot 10%). Geen van deze bijwerkingen gaf aanleiding tot staken van de medicatie (Tabel 5a).<sup>13</sup>

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er is met 1 punt gedowngrade vanwege risico op bias en met nog 1 punt vanwege onnauwkeurigheid, omdat de studie weinig patiënten had.

#### *indirecte vergelijking*

Gedurende 6 maanden behandeling met migalastat of placebo hadden respectievelijk 5/34 en 2/33 patiënten een ernstige bijwerking. Geen van deze bijwerkingen was gerelateerd aan de studiemedicatie.<sup>13,14</sup> Het is niet duidelijk of behandeling is gestaakt n.a.v. deze bijwerkingen. Deze studie had een hoog risico op bias.

De rechtstreeks vergelijkende studies met migalastat geven bewijs van lage kwaliteit dat migalastat en ERT vergelijkbaar zijn m.b.t. ernstige ongunstige effecten. Additioneel, ondersteunend bewijs is beschikbaar in de EPAR en de SmPC's van migalastat en de twee ERT producten. Dat bewijs is niet beoordeeld met GRADE omdat de methodologie eerst verder ontwikkeld moet worden.

Concluderend, de lezer wordt verwezen naar het hoofdstuk Ongunstige effecten voor volledige bespreking van ernstige en andere ongunstige effecten.

### 3.2.1.3 Belangrijke uitkomstmaten

#### **Kwaliteit van leven**

Deze is beoordeeld a.d.h.v. de SF36v2. De schaal is genormeerd op een gemiddelde van 50; hoe hoger de score hoe beter. Een verschil van 3 tot 5 wordt gezien als klinisch relevant.<sup>25</sup>

#### *Rechtstreekse vergelijking*

Uitkomsten uit de RCT van 18 maanden met migalastat of ERT waren iets beter met migalastat en iets slechter met ERT, op zowel de fysieke en mentale subschalen (Tabel 5a)(niet statistisch significant).

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er is met 1 punt gedowngrade vanwege risico op bias en met nog 1 punt vanwege onnauwkeurigheid, omdat de studie weinig patiënten had.

#### *indirecte vergelijking*

Na 6 maanden behandeling met migalastat of placebo is narratief gerapporteerd dat er geen verschil was tussen migalastat of placebo (Tabel 5b).<sup>13,14</sup> Beginwaardes zijn niet vermeld. De studie heeft een hoog risico op bias. Er is geen vergelijkbare studie met ERT versus placebo.

De extensiestudie met migalastat is onvolledig gepresenteerd en kan daarom niet beoordeeld worden (zie uitleg risico op bias van de gecontroleerde studies). Een case series met ERT vond een statistisch significante associatie tussen tijd op ERT en verbetering in het lichamelijke component van de SF36.<sup>23</sup>

Concluderend, rechtstreeks vergelijkend onderzoek wijst op een vergelijkbare uitkomst met migalastat en ERT op kwaliteit van leven (bewijs van lage kwaliteit). Kortdurend placebogecontroleerd onderzoek gaf geen aanwijzingen voor een effect van migalastat. Een case series met ERT wijst op een mogelijk effect van ERT op tenminste en deelgebied van kwaliteit van leven.

#### 3.2.1.4 Overige uitkomstmaten

##### **Nierfunctie**

Nierfunctie wordt beschouwd a.d.h.v. eGFR, omdat deze uitkomstmaat leidend was bij de rechtstreeks vergelijkende studie. Een klinische relevantiegrens is niet gesteld, maar als referentiepunt kan genomen worden dat de jaarlijkse achteruitgang bij gezonde mensen gemiddeld  $-1,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  is.<sup>13</sup> De EPAR vermeldt dat onbehandelde patiënten met de ziekte van Fabry jaarlijks achteruitgaan met  $-12,2$  tot  $-2,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .<sup>13</sup> Dit geldt echter niet voor de hele populatie; sommige subgroepen gaan trager achteruit.<sup>26,27</sup> Dit wordt ook bevestigd in een recente publicatie van Arends et al.<sup>4</sup>

##### *rechtstreekse vergelijking*

Tabel 5a laat zien dat eGFR iets afnam op jaarbasis, gemeten over 18 maanden, zowel met migalastat als ERT.<sup>13</sup> Het verlies was met  $0,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  in het voordeel van migalastat. Dit verschil valt binnen de door de EMA vooraf gestelde grenswaarde voor gelijkwaardigheid ( $2,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). De resultaten voldeden ook aan het tweede criterium van de EMA: het 95% betrouwbaarheidsinterval van de verandering onder migalastat ( $-3,64$  tot  $1,58$ ) overlapt meer dan 50% met het betrouwbaarheidsinterval voor ERT ( $-2,27$  tot  $1,48$ ). Deze data wijzen op vergelijkbare effecten van migalastat en ERT op nierfunctie.

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er is met 1 punt gedowngrade vanwege risico op bias en met nog 1 punt vanwege onnauwkeurigheid, omdat de studie weinig patiënten had.

##### *indirecte vergelijking*

Tabel 5b laat zien dat na 6 maanden behandeling eGFR een beetje toenam met migalastat en een beetje afnam met placebo.<sup>13,14</sup> Het verschil was  $2,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  in het voordeel van migalastat maar niet statistisch significant (95% BI  $-2,5$  tot  $6,7$ ). De studie had een hoog risico op bias. Er is geen vergelijkbare studie van ERT versus placebo. Overigens vond de Cochrane review geen bewijs dat ERT statistisch significante verbetering geeft t.o.v. placebo in studies die andere maten van nierfunctie gebruikten (creatinine, 6 maanden follow-up; tijd tot renale gebeurtenis, 18 maanden follow-up).<sup>19</sup> Een indirecte vergelijking van migalastat en ERT op basis van placebogecontroleerde studies bleek niet mogelijk.

De extensiestudie met migalastat, bij patiënten met een ontvankelijke mutatie die doorbehandeld werden na de placebogecontroleerde studie, liet zien dat na 18 tot 24 maanden de eGFR gemiddeld was veranderd met  $-0,30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (N=41, SE 0,66). Het gemiddelde is in de lijn met de achteruitgang van nierfunctie bij gezonde personen, maar het betrouwbaarheidsinterval zou groot zijn en er is een groot risico op bias (zie ook bespreking van selectieve rapportage, Bijlage 5).

Een *case series* onderzoek met ERT vond aanwijzingen voor een associatie tussen tijd op ERT en toename van eGFR bij volwassenen, met een plateau na 5 of 6 jaar.<sup>23</sup> (Zie paragraaf Cardiale maten voor toelichting over de kwaliteit van het bewijs op basis van deze studie.)

Concluderend, rechtstreeks vergelijkend onderzoek wijst op een vergelijkbare uitkomst met migalastat en ERT op nierfunctie (bewijs van lage kwaliteit). Kortdurend placebogecontroleerd onderzoek liet geen statistisch significant effect zien van migalastat (numeriek wel in de richting van een gunstig effect) en een extensiestudie wijst numeriek in de richting van stabilisatie van nierfunctie. Voor ERT zijn die aanwijzingen er ook, op basis van case series.

### **Plasma lyso-Gb3**

#### *Rechtstreekse vergelijking*

Na 18 maanden behandeling trad een beperkte stijging op van het plasma lyso-Gb3 met migalastat en een beperkte daling tijdens gebruik van ERT (verschil 3,7 nmol/l in het nadeel van migalastat, 95% BI 0,5 tot 6,8) (3 ontbrekende waarden per behandelarm in de nameting, zonder toelichting in de EPAR) (Tabel 5a). Het verschil is statistisch significant maar van onduidelijke klinische betekenis.

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er is met 1 punt downgrade vanwege risico op bias en met nog 1 punt vanwege onnauwkeurigheid, omdat de studie weinig patiënten had.

#### *Indirecte vergelijking*

Na 6 maanden behandeling met migalastat daalde plasma lyso-Gb3 terwijl het met placebo ongeveer gelijk bleef (Tabel 5b).<sup>13,14</sup> Het effectverschil was -11,8 nmol/ml, in het voordeel van migalastat en statistisch significant ( $p=0,003$ ). Van 20/51 mITT patiënten zijn geen gegevens, omdat plasma lyso-Gb3 pas in de loop van de trial aangemerkt is als belangrijke secundaire uitkomstmaat. Het aantal ontbrekende patiënten is ongeveer gelijk verdeeld over de twee armen. De studie heeft een hoog risico op bias maar op deze laboratoriumparameter is dat van beperkte betekenis. Er zijn geen vergelijkbare studies met ERT versus placebo.

Een prospectieve studie met 12 maanden ERT vond sterke daling van plasma lyso-Gb3 bij mannen en stabilisatie of daling bij vrouwen (overall verandering niet gepresenteerd), allemaal patiënten met het klassieke fenotype.<sup>8</sup>

Concluderend, rechtstreeks vergelijkend onderzoek laat zien dat migalastat iets minder effectief is dan ERT op onderdrukking van plasma lyso-Gb3, maar de klinische betekenis hiervan is niet duidelijk (bewijs van lage kwaliteit). Kortdurend placebogecontroleerd onderzoek liet een onderdrukkend effect van migalastat zien, voor zover gegevens beschikbaar waren. Er zijn aanwijzingen dat het onderdrukkend effect van ERT aanhoudt op langere termijn.

### **Inclusies van Gb3 in niercapillairen**

#### *Indirecte vergelijking*

Na 6 maanden behandeling met migalastat daalde het aantal inclusies terwijl het steeg onder placebo (Tabel 5b).<sup>13,14</sup> Het verschil in effect was gemiddeld -0,32 inclusies per niercapillair, in het voordeel van migalastat ( $p=0,008$ ). De studie had een hoog risico op bias. Volgens de EPAR is een kwalitatieve relatie tussen Gb3 inclusies en klinische uitkomst aannemelijk op basis van de literatuur, maar kan deze uitkomstmaat niet gebruikt worden om het klinisch nut van migalastat te voorspellen (EPAR blz. 48/110).



Een studie waarin mannen 5 maanden zijn behandeld met ERT of placebo beschreef Gb3 inclusies in de nier aan de hand van een score van 0 (geen) tot 3.<sup>20</sup> Behandeling met ERT t.o.v. placebo gaf een daling van -1,4 punten ( $p < 0,001$ ). Het risico op bias is onduidelijk. De kwaliteit van het bewijs uit deze twee studies wordt beperkt door indirectheid (de ERT studie bevatte alleen mannen, had geen gegevens over ontvankelijkheid van de mutaties voor migalastat, en gebruikte een andere scoringsmethode voor Gb3 inclusies).

Concluderend, er kan geen rechtstreekse vergelijking gemaakt worden tussen het effect van migalastat en ERT op Gb3 inclusies in niercapillairen. Indirecte vergelijking suggereert dat beide behandelingen een verlagend effect hebben, maar kwantitatieve vergelijking is niet mogelijk. De klinische betekenis is niet duidelijk.

Tabel 5a. Gunstige effecten van migalastat rechtstreeks vergeleken met enzymtherapie bij de ziekte van Fabry (pat. > 16 jaar, behandelbare mutatie), 18 maanden<sup>13, 17</sup>,

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	migalastat	ERT	absoluut	relatief (95% BI)		
hartfunctie: gemiddelde LVMI verandering (follow up: 18 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>1,2</sup>	niet gevonden	31	13	migalastat: 95,3> 88,7  ERT: 92,9> 90,9	4.6 g/m2 lager (-13,8 tot 4,6 )	⊕○○○  ZEER LAAG	CRUCIAAL
neurologisch: cerebrovasculair event (follow up: 18 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>1,3</sup>	niet gevonden	0/34 (0.0%)	1/18 (5.6%)		RR 0,17 (0,01 tot 4,37)	⊕○○○  ZEER LAAG	CRUCIAAL
neurologisch: pijn (follow up: 18 maanden; vastgesteld met: Brief Pain Inventory short form, severity component)												

vervolg

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	migalastat	ERT	absoluut	relatief (95% BI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>1,2</sup>	niet gevonden	34	17	migalastat: 1,29>1,44  ERT: 2,12>1,82	<b>0,34 hoger</b>  (-1.43 tot 2.11)	⊕○○○  ZEER LAAG	CRUCIAAL
ernstige bijwerking (follow up: 18 maanden) <b>NB</b> geen patiënten hebben behandeling gestaakt n.a.v. deze bijwerkingen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>1</sup>	niet gevonden	7/36 (19%)	7/21 (33%)	14% lager  (-38% tot 10%)		⊕⊕○○  LAAG	CRUCIAAL
kwaliteit van leven (follow up: 18 maanden; vastgesteld met: SF36v2)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>1</sup>	niet gevonden	31	16	fysiek  migalastat: 47,8>48,8 ERT: 40,4>38.5  mentaal  migalastat: 49,3>49.4 ERT: 50.6<50.2	fysiek: <b>2,9 hoger</b>  (-2,2 tot 8,0)    mentaal: <b>0,5 hoger</b>  (-4.6, tot 5.6)	⊕⊕○○  LAAG	BELANGRIJK
nierfunctie: verandering eGFR (follow up: 18 maanden; vastgesteld met: eGFR CKD-EPI (LS))												

vervolg

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	migalastat	ERT	absoluut	relatief (95% BI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>1</sup>	niet gevonden	34	18	migalastat: 89,6 > 89,2  ERT: 95,8 > 94,8	0.63 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /jaar hoger (-2,57 tot 3,73)	⊕⊕○○  LAAG	NIET BELANGRIJK
verandering in plasma lyso-GI3 (follow up: 18 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>1</sup>	niet gevonden	31	15	migalastat: 9,1, >11,0  ERT: 17,7 >15,89	3.7 nmo/l hoger (0.51 tot 6.80)	⊕⊕○○  LAAG	NIET BELANGRIJK
verandering GL3 inclusies niercapillairen - niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NIET BELANGRIJK

\*O.a. geen blinding van deelnemers of behandelaren, incomplete uitkomstdata (en bij LVMI differentiële uitval), hercategorisatie van mutaties leidend tot verschil in MITT en ITT; zie Bijlage 5

1. Het aantal patiënten in de studie is laag.
2. Breed betrouwbaarheidsinterval
3. Lage event rate.

Tabel 5b: Indirecte vergelijking van gunstige effecten van migalastat en enzymtherapie bij de ziekte van Fabry

	<i>Germain 2016<sup>14</sup> en EPAR, 6 maanden behandeling, mITT<sup>a</sup></i>			Studies: zie noten. Behandelduur 5 of 6 maanden.		
	<i>migalastat</i>	<i>placebo</i>	<i>Effect (p of 95% BI)</i>	<i>ERT</i>	<i>placebo</i>	<i>Effect (p of 95% BI)</i>
<i>Cruciale uitkomstmaten</i>						
hartmassa (LVMI, g/m <sup>2</sup> )	93,3 > 92,9 (n= 25)	101,7 > 108 (n=16)	-6,7 (BI ?)			
Cerebrovasculaire events <sup>b</sup>	0/34	0/33		0/51 <sup>e</sup>	2/31 <sup>e</sup>	RR 0,12 (0,01 tot 2,48) <sup>e</sup>
Pijn (BPI), gemiddelde Δ (schaal 0-10)	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>	'geen verschil'	n=14 <sup>f</sup>	4,7 (SD 2,25) n=11 <sup>f</sup>	-2,0 (-3,7 tot -0,3) <sup>f</sup>
Ernstige bijwerkingen <sup>b,c</sup>	5/34	2/33	<sup>c</sup>			
<i>Belangrijke uitkomstmaten</i>						
Kwaliteit van leven SF36v2			'geen verschil'			
<i>Overige uitkomstmaten</i>						
nierfunctie (eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	94,4>96,2 (n=28)	90,6>90,3 (n=22)	2,1 (-2.5 tot 6,7)			
Plasma lyso-Gb3 ng/ml	47,3>36,1 (n=18)	41,9>42,4 (n=13)	-11,8 (p=0,003)			
Gb3 inclusies/niercapillair	0,65>0,39 (n=25)	0,49>0,57 (n=20)	-0,32 (p=0,008)			
score Gb3 inclusies (nier)				1,9>0,4 <sup>g</sup> (n=29)	2,2>2,1 <sup>g</sup> (n=29)	-1,4 p<0,001 <sup>g</sup>

FU=follow up ND= niet gedaan. Δ=verandering <sup>a</sup> mITT behalve cerebrovasculaire events en ernstige bijwerkingen. <sup>b</sup> safety populatie <sup>c</sup> geen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan migalastat volgens de plaatselijke onderzoeker; onduidelijk of behandeling is gestaakt <sup>d</sup> baseline beide armen 0,9-2,7. <sup>e</sup>FU 18 maanden<sup>19,22</sup> <sup>f</sup>FU 6 maanden; mannen<sup>19,21</sup> <sup>g</sup>FU 5 maanden, mannen, scoring 0-3<sup>20</sup>



### 3.2.2 *Discussie*

#### Cruciale uitkomstmaten

Voor hartmassa (LVMI), pijn (gemeten met BPI) en cerebrovasculaire gebeurtenissen is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat migalastat en ERT vergelijkbare gunstige effecten hebben.

Het bewijs over ernstige bijwerkingen is deels geanalyseerd in dit hoofdstuk. Er is zwak bewijs dat migalastat en ERT vergelijkbaar zijn, maar belangrijke aanvullende gegevens worden besproken in de sectie Ongunstige effecten, waarna pas een conclusie wordt getrokken.

#### Belangrijke uitkomstmaat

Er is bewijs van lage kwaliteit dat kwaliteit van leven vergelijkbaar is tussen migalastat en ERT.

#### Overige uitkomstmaten

Er is bewijs van lage kwaliteit dat migalastat vergelijkbaar is met ERT op nierfunctie, echter de gebruikte methode om eGFR te berekenen kan mogelijk een over- of onderschatting geven. Er is bewijs van lage kwaliteit dat migalastat plasma lyso-Gb3 minder verlaagt dan ERT, over een periode van 18 maanden (3,7 nmol/l minder, 95% BI 0,5 tot 6,8). Dit verschil, en de biomarker sowieso, zeggen weinig over een eventueel verschil in klinisch effect tussen de middelen. Zowel migalastat als ERT lijken Gb3 inclusies in de nier te verlagen, maar er is onvoldoende bewijs om een kwantitatieve vergelijking te maken.

Er is tot nu toe onvoldoende bewijs om de gunstige effecten van migalastat en ERT te vergelijken over een termijn langer dan 18 maanden.

Er is veel onzekerheid over de gunstige effecten van migalastat vergeleken met ERT op het niveau van genotype, en over het klinisch nut van de ontvankelijkheidstest (GLP-HEK) met name voor vrouwen (zie Bijlage 6).

### 3.2.3 *Conclusie*

Voor de cruciale uitkomstmaten hartmassa en neurologische uitkomsten is er bewijs van zeer lage kwaliteit (LVMI, pijn, cerebrovasculaire gebeurtenissen) dat migalastat vergelijkbare gunstige effecten heeft als ERT, bij patiënten met GLP-HEK ontvankelijke mutaties. Het bewijs voor een belangrijke uitkomstmaat (kwaliteit van leven) is van lage kwaliteit en wijst op vergelijkbaarheid van de twee behandelingen. Het bewijs voor overige uitkomstmaten is van lage tot niet beoordeelbare kwaliteit en wijst op een statistisch (maar niet klinisch) zwakker effect van migalastat dan ERT op de plasma lyso-Gb3, en vergelijkbare effecten op nierfunctie (eGFR).

## 3.3 **Ongunstige effecten**

### 3.3.1 *Evidentie*

De EMA heeft de veiligheid van migalastat beoordeeld aan de hand van gegevens van 386 personen, waarvan 168 patiënten met de ziekte van Fabry die behandeld zijn met migalastat in fase 2 en 3 trials. De EMA vond het aantal blootgestelde patiënten en de duur beperkt, maar voldoende voor een weesziekte.<sup>13</sup>

Er is zwak bewijs uit de rechtstreeks vergelijkende studie dat migalastat en ERT vergelijkbaar zijn wat betreft *ernstige* ongunstige effecten tot 18 maanden (zie vorig hoofdstuk), waarbij geen van deze ongunstige effecten aanleiding gaf tot staken van de studiemedicatie.

Er waren meer *ernstige* bijwerkingen in de migalastat arm dan in de placebo arm tijdens 6 maanden gerandomiseerde behandeling, maar geen van deze ernstige bijwerkingen was gerelateerd aan de studiemedicatie. Uit de extensiestudie blijkt dat TIA en herseninfarct zich voordeden bij patiënten die behandeld zijn met migalastat tot 24 maanden, maar de plaatselijke onderzoeker achtte deze gebeurtenissen niet gerelateerd aan migalastat. Het aantal gebeurtenissen, het tijdstip en het eventueel staken van migalastat zijn niet vermeld.

Tijdens het ontwikkelingsprogramma van migalastat twee patiënten overleden, om redenen die niet gerelateerd waren aan studiemedicatie.<sup>13</sup>

Vaak voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) kwamen even vaak voor onder migalastat en ERT (bij 94% versus 95% van de patiënten) in de rechtstreeks vergelijkende studie. De grootste verschillen ( $\geq 5\%$ ) waren dat duizeligheid, bovenste lucht- en urineweginfecties vaker optraden bij gebruik van migalastat terwijl griep, hoest, braken, sinusitis en bronchitis vaker optraden met ERT (dit betreft bijwerkingen met een frequentie van  $>10\%$  in enige groep).

In de placebogecontroleerde studie waren in de migalastat arm de vaakst voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) hoofdpijn, nasofaryngitis, misselijkheid, vermoeidheid, koorts en paresthesie. De grootste verschillen met de placebo arm betroffen hoofdpijn en nasofaryngitis.

Tabel 6 bevat de vaakst voorkomende en de ernstige bijwerkingen van migalastat en enzymtherapie, zoals beschreven in de SmPC's.



Tabel 6: Ongunstige effecten van migalastat vergeleken met enzymtherapie bij patiënten met de ziekte van Fabry (α-galactosidase A-deficiëntie)<sup>10-12</sup>

	<i>migalastat</i>	<i>enzymtherapie agalsidase α</i>	<i>enzymtherapie agalsidase β</i>
meest frequent			
<i>zeer vaak (≥1/10)</i>			
	hoofdpijn	hoofdpijn, overmatig blozen, misselijkheid, koorts, pijn en ongemak, vermoeidheid	hoofdpijn, paresthesie, misselijkheid, braken, rillingen, koorts, het koud hebben
<i>vaak (≥1/100 tot 1/10)</i>			
psychische stoornissen	depressie		
zenuwstelselaandoeningen	paresthesie, duizeligheid, hypoesthesie	duizeligheid, dysgeusie, neuropathische pijn, tremor, hypersomnie, hypo-esthesie, paresthesie	duizeligheid, slaperigheid, hypoesthesie, brandend gevoel, lethargie, syncope
oogaandoeningen		corneareflex verminderd, traanproductie verhoogd	toegenomen tranenvloed
evenwichtsoorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	tinnitus, verergerde tinnitus	tinnitus, vertigo
hartaandoeningen	hartkloppingen	tachycardie, hartkloppingen	Tachy- en bradycardie, hartkloppingen
bloedvataandoeningen		hypertensie	blozen, hyper- en hypotensie, bleekheid, opvliegers
ademhalingsstelsel, borskas- en mediastenum aandoeningen	dyspneu, epistaxis	hoesten, heesheid, keelbeklemming, dyspneu, (naso)faryngitis, keelsecretie, toegenomen, rinorroe	nasofaryngitis, (exacerbatie van) dyspnoe, verstopte neus, beklemd gevoeld op de keel, piepende ademhaling, hoesten

maagdarmstelsel aandoeningen	diarree, misselijkheid, buikpijn, constipatie, droge mond, defecatie-aandrag, dyspepsie	diarree, braken, abdominale pijn of ongemak	buikpijn, pijn in de bovenbuik, last van de buik of de maag, orale hypo-esthesie, diarree
huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag, pruritus	acne, erytheem, pruritus, rash, livedo reticularis	(algehele) pruritus, urticaria, uitslag, erytheem, angioneurotisch oedeem, gezwollen gezicht, maculopapulaire uitslag
skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	spierspasmen, myalgie, torticollis	skeletspierongemak, myalgie, rugpijn, pijn van de ledematen, perifere zwelling, artralgie, gewrichtszwelling	pijn in ledematen, myalgie, rugpijn, spierspasmen, arthralgia, gespannen spieren, musculoskeletale stijfheid
nier- en urine-wegaandoeningen	proteïnurie		
algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	vermoeidheid	perifeer oedeem, toenemende vermoeidheid, zich warm voelen, het koud hebben, asthenie, pijn of beklemd gevoel op de borst, influenza-achtige ziekte, injectieplaatsrash, malaise	vermoeidheid, ongemakkelijk gevoel of pijn op de borst, heet gevoel, perifeer oedeem, pijn, asthenie, gezichtsoedeem, hyperthermia
onderzoeken	verhoging van creatininefosfokinase in bloed; toegenomen gewicht		
<i>ernstig</i>			

---

anafylactische reactie, overgevoeligheid, hypotensie, hartritme-stoornissen (voorkamer-fibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachyritmie), myocard-ischemie, hartfalen, angio-neurotisch oedeem, zuurstofsaturatie verlaagd	anafylactische reactie, hypoxie, leukocytoclastische vasculitis
---	--

---



### 3.3.2

#### *Discussie*

Zowel migalastat als ERT hebben zeer frequente bijwerkingen.

Een recente Cochrane review vermeldt in de inleiding dat intraveneuze enzyminfusies redelijk goed verdragen worden. Transfusiereacties treden op bij ongeveer 10% van de transfusies, voornamelijk gepaard gaande met koorts en voorbijgaande rillingen van milde tot matige ernst. Een deel van de Fabry patiënten die ERT ontvangen heeft antistoffen ontwikkeld, tussen de 55% en 83% afhankelijk van het ERT product. Antistofvorming beïnvloedde de klinische effectiviteit noch de uitkomsten in de initiële studies, en antistoftiters daalden meestal met de tijd. In enkele gevallen ontstonden IgE antistoffen. Antistoffen beïnvloedden mogelijk Gb3 stapeling maar er is geen relatie aangetoond met klinische uitkomsten.<sup>19</sup>

Patiënten die in klinische onderzoeken lichte of matig-ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen hadden tijdens de behandeling met agalsidase bèta, hebben de behandeling voortgezet na een verlaging van de infusiesnelheid en/of profylactische behandeling met antihistaminica, paracetamol, ibuprofen en/of corticosteroiden.<sup>11</sup>

Voor ERT is het optreden van ernstige bijwerkingen zoals een anafylactische reactie gemeld.

Bij het vergelijken van het bijwerkingenprofiel van ERT en migalastat dient in het achterhoofd te worden gehouden dat sommige met ERT behandelde patiënten niet in aanmerking komen voor migalastat, vanwege hun genotype. Een bijwerkingenprofiel van ERT specifiek bij GLP-HEK ontvankelijke patiënten is niet voorhanden. Transfusiereacties n.a.v. ERT treden vrijwel alleen op bij mannen in het meer ernstige gebied van het ziektespectrum. Deze patiënten hebben minder kans om in aanmerking voor behandeling met migalastat omdat zij minder vaak een ontvankelijke mutatie zullen hebben.

Volgens de EMA dient de veiligheid van migalastat verder bestudeerd te worden op de langere termijn. De EMA heeft gegevens beoordeeld tot maximaal 2 jaar behandeling met migalastat. Het risicobeheersingsplan bevat een post-registratie veiligheidsstudie (registry).

### 3.3.3

#### *Conclusie*

Er is gedeeltelijke overlap tussen de aard van de bijwerkingen van migalastat en ERT, bijvoorbeeld hoofdpijn komt zeer frequent voor bij beide. Er zijn ook unieke bijwerkingen, bijvoorbeeld depressie en proteïnurie bij migalastat. (Proteïnurie is beschouwd als bijwerking, maar het had ook een effectiviteitseindpunt kunnen zijn.)

De rechtstreeks vergelijkende studie van migalastat vs ERT geeft bewijs van lage kwaliteit dat migalastat en ERT vergelijkbaar zijn m.b.t. ernstige ongunstige effecten. Waarbij geen van deze bijwerking aanleiding gaf om de behandeling te staken. Voor migalastat ontbreken gegevens over de ongunstige effecten op de langere termijn. Bij gebruik van ERT kunnen infusiereacties optreden gerelateerd aan de toedieningsvorm, deze worden redelijk goed verdragen. Daarnaast is voor ERT het optreden van ernstige bijwerkingen met name anafylactische reacties gemeld.

## 3.4

### **Ervaring**

De ervaring met migalastat is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Ervaring met migalastat vergeleken met enzymtherapie

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

#### 3.4.1

##### *Conclusie*

Er is beperkte ervaring met migalastat. ERT is sinds 2001 op de markt maar het is niet bekend of 20.000 patiëntjaren al zijn behaald, waardoor de ervaring toch beperkt genoemd moet worden.

### 3.5

#### **Toepasbaarheid**

##### *Contra-indicaties*

###### Migalastat

-

###### Agalsidase alfa

-

###### Agalsidase beta

Levensbedreigende overgevoeligheid (anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel.

##### *Specifieke groepen*

###### migalastat

- De veiligheid en werkzaamheid is niet vastgesteld bij kinderen van 0 tot 15 jaar.
- Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen.
- Migalastat wordt niet aanbevolen bij patiënten met verminderde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- verminderde leverfunctie: geen dosisaanpassing nodig

###### agalsidase alfa en beta

- De veiligheid en werkzaamheid is niet vastgesteld bij kinderen van 0 tot 6 jaar.
- Er zijn geen studies gedaan bij ouderen > 65 jaar.
- Geen dosisaanpassing is nodig bij patiënten met verminderde nierfunctie.
- Er zijn geen studies gedaan bij patiënten met verminderde leverfunctie

##### *Interacties*

###### Migalastat

Voor zover bekend zijn er geen farmacogenetisch bepaalde interacties met migalastat.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis migalastat en een infusie van standaard enzymvervangende therapie leidt tot een ongeveer 1- tot 5-voudige verhoging van de blootstelling aan agalsidase. Agalsidase lijkt geen invloed heeft op de farmacokinetiek van migalastat. (Hoewel migalastat niet geïndiceerd is voor gelijktijdige toediening met ERT is de interactie relevant, omdat de EPAR vermeldt dat de fabrikant overweegt fase 2 onderzoek te doen naar gelijktijdige toediening van migalastat en ERT.)

#### Agalsidase alfa

Niet combineren met chloroquine, amiodaron of gentamicine vanwege een theoretisch risico van een intracellulaire remming van α-galactosidase. Niet gelijktijdig met andere werkzame stoffen in dezelfde intraveneuze lijn toedienen.<sup>28</sup> Het is onwaarschijnlijk dat door cytochroom P450 gemedieerde interactie optreedt.

#### Agalsidase beta

Niet combineren met chloroquine, amiodaron of gentamicine vanwege een theoretisch risico van een intracellulaire remming van alfa-galactosidase.<sup>28</sup> Het is onwaarschijnlijk dat door cytochroom-P450 gemedieerde geneesmiddeleninteracties zullen plaatsvinden.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

##### Migalastat

Migalastat is niet bedoeld voor gelijktijdig gebruik met enzymvervangende therapie.

Het is raadzaam om periodiek (om de 6 maanden) de nierfunctie, echocardiografische parameters en biochemische markers te controleren bij patiënten die met migalastat zijn begonnen of op migalastat zijn overgeschakeld. In geval van een betekenisvolle klinische verslechtering dient nadere klinische evaluatie of stopzetting van de behandeling met migalastat te worden overwogen.

Migalastat is niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met niet-behandelbare mutaties.

##### Agalsidase alfa en beta

- Het effect van een behandeling op de nieren is mogelijk beperkt bij patiënten met gevorderde nierziekte.

#### *Overig*

##### migalastat

-Migalastat wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

-Het is niet bekend of migalastat in de moedermelk wordt uitgescheiden.

-Migalastat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

-Migalastat is onderhevig aan additionele monitoring.

##### Agalsidase alfa

-Zoals migalastat, m.u.v. de volgende aspecten:

-Er is geen waarschuwing m.b.t. anticonceptie

-Geen negatief effect op vruchtbaarheid bij mannelijke ratten

##### Agalsidase beta

-Zoals agalsidase alfa, m.u.v. de volgende aspecten:

-Agalsidase beta is niet onderhevig aan additionele monitoring

-Er is geen onderzoek gedaan naar effect op vruchtbaarheid

-Agalsidase beta heeft mogelijk een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen op de dag van toediening omdat duizeligheid, slaperigheid, vertigo en syncope kunnen optreden.

### 3.5.1

#### *Discussie*

Migalastat wordt niet aanbevolen bij patiënten met verminderde nierfunctie. Een dergelijk punt staat niet in de productinformatie van ERT, maar in de Europese start- en stopcriteria staat dat zorgvuldig overwogen moet worden of behandeling met ERT gestart moet worden in geval van ernstige nierinsufficiëntie. Dit vormt dus geen absoluut verschil in toepasbaarheid.

Vrouwen die migalastat gebruiken moeten anticonceptie toepassen, terwijl dit niet geldt voor ERT. Dit is een verschil in toepasbaarheid, maar het betreft een beperkt deel van de patiëntenpopulatie en zal alleen een rol spelen in de vruchtbare leeftijd.

Bij migalastat, in tegenstelling tot ERT, moeten verschillende onderzoeken gedaan worden na 6 maanden om te controleren of er geen klinisch relevante achteruitgang is. Dit heeft te maken met onzekerheid van het klinische nut van de ontvankelijkheidsassay (zie Bijlage 6). De EPAR beschouwt dit overigens als een aspect van onzekerheid over de gunstige effecten, en zegt dat ondanks verhoogde respons van bepaalde mutaties in de GLP-HEK assay in vitro, patiënten met sommige genotypes geen verbetering vertoonden in biochemische markers (plasma lyso-Gb3) (EPAR blz. 96/110). De SmPC's van de ERT producten hebben geen vergelijkbare aanbeveling tot klinische controles. Echter, gezien het algoritme voor stopcriteria is het aannemelijk dat in ieder geval een deel van de met ERT behandelde patiënten gecontroleerd zullen worden op klinische achteruitgang, na 1 jaar. Controles op klinische achteruitgang vormen dus geen absoluut verschil in toepasbaarheid tussen migalastat en ERT.

### 3.5.2

#### *Conclusie*

De toepasbaarheid van migalastat is vergelijkbaar met die van ERT.

## 3.6

### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van migalastat is weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Gebruiksgemak van migalastat vergeleken met enzymtherapie

	<i>migalastat</i>	<i>enzymtherapie</i>
Toedieningswijze	oraal	intraveneus
Toedieningsfrequentie	1 x per 2 dagen	1x per 2 weken

### 3.6.1

#### *Discussie*

Migalastat wordt om de dag ingenomen. Voedsel mag niet ingenomen worden binnen 2 uur voor en na de inname van migalastat. Op de dag dat migalastat niet ingenomen wordt, drukt de patiënt een kartonnen rondje uit de verpakking om vergissingen in het toedieningsschema te voorkomen.

ERT wordt toegediend als intraveneuze infusie eens in de twee weken.

### 3.6.2

#### *Conclusie*

Het gebruiksgemak van migalastat is groter dan dat van ERT.

## 3.7

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Verbetering of stabilisatie van hartmassa is relevant bij de ziekte van Fabry omdat



deze zonder behandeling achteruitgaat. Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie van 18 maanden met migalastat en ERT liet verlaging (verbetering) zien van LVMI in beide groepen, maar de studie had een hoog risico op bias en zeer ernstige imprecisie. Kortdurend onderzoek (6 maanden) liet numeriek ook verlaging van LVMI zien met migalastat, maar geen statistisch significant verschil met placebo.. Samengevat, voor de cruciale uitkomstmaat hartmassa is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat migalastat vergelijkbare gunstige effecten heeft als ERT, tot 18 maanden behandeling, bij patiënten met GLP-HEK ontvankelijke mutaties.

Voor de cruciale neurologische uitkomstmaten cerebrovasculaire events en pijn is er ook bewijs van zeer lage kwaliteit dat migalastat vergelijkbare gunstige effecten heeft als ERT, tot 18 maanden behandeling, bij patiënten met GLP-HEK ontvankelijke mutaties.

Het bewijs voor de belangrijke uitkomstmaat kwaliteit van leven en de overige uitkomstmaten geeft geen aanleiding om een andere conclusie te trekken. Er kan niet met enige mate van vertrouwen geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van migalastat en ERT vergelijkbaar zijn.

De ongunstige effecten van migalastat en ERT zijn deels overlappend. De studies lieten geen aangetoond verschil zien in optreden van ernstige bijwerkingen. Er is daarmee redelijk vertrouwen dat er geen verschil is in optreden van ernstige ongunstige effecten voor migalastat en ERT op de korte termijn. Van ERT is bekend dat het gebruik gepaard kan gaan met infusiereacties en in enkele gevallen een anafylactische reactie kan geven. Echter, een bijwerkingenprofiel van ERT specifiek bij GLP-HEK ontvankelijke patiënten is niet voorhanden. Voor migalastat ontbreken studies over de veiligheid over een termijn langer dan 2 jaar

De ervaring met migalastat is beperkt, net als die met ERT, waarbij opgemerkt wordt dat ERT wel al 15 jaar op de markt is. De toepasbaarheid van migalastat en ERT zijn vergelijkbaar, hoewel klinische controle op non-repons een grotere rol speelt bij migalastat. Migalastat is een oraal alternatief voor ERT. Het is onwaarschijnlijk dat het verschil in gebruiksgemak zal leiden tot klinisch relevante verschillen in gunstige of ongunstige effecten..

De eindconclusie luidt dat migalastat therapeutische minderwaarde heeft t.o.v. ERT op basis van onvoldoende gegevens. Onderzoeksgegevens ontbreken om met voldoende zekerheid te concluderen dat migalastat vergelijkbare gunstige effecten heeft als ERT. Omdat migalastat een oraal alternatief zou zijn voor ERT, blijft het wenselijk dat de therapeutische waarde ten aanzien van de gunstige en ongunstige effecten nader onderzocht wordt, bijvoorbeeld met volledig gedocumenteerd, longitudinaal onderzoek dat de progressie van individuele patiënten volgt.



## 4 Literatuur

1. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
2. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. J Med Genet 2014;51:1-9.
3. CVZ. Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie α-galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry). Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de Nza-beleidsregel Weesgeneesmiddelen. Farmacotherapeutisch rapport. 2012;2012006620.
4. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol 2016; DOI: 10.1681/ASN.2016090964.
5. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis 2015;10:36.
6. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:2812-7.
7. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. J Med Genet 2015;52:262-8.
8. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. Biochim Biophys Acta 2011;1812:70-6.
9. Zorginstituut Nederland. Vrijstelling FE-analyse migalastat (Galafold). 2016;2016007133.
10. Replagal (agalsidase alfa). Samenvatting van de productkenmerken. 2016. Geraadpleegd augustus 2016 via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000369/WC500053612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf).
11. Fabrazyme (agalsidase beta). Samenvatting van de productkenmerken. 2016. Geraadpleegd augustus 2016 via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000370/WC500020547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf).
12. Galafold (migalastat). Samenvatting van de productkenmerken. 2016. Geraadpleegd november 2016 via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004059/WC500208434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf).
13. EMA. EPAR Galafold (migalastat). 2016. Geraadpleegd juli 2016 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004059/WC500208435.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004059/WC500208435.pdf).

14. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545-55.
15. EMA. Guideline on clinical trials in small populations. 2005;CHMP/EWP/83561/2005. Geraadpleegd september 2016 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf).
16. Amsterdam Lysosome Center 'Sphinx' (AMC). persoonlijke mededeling. 2016.
17. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2016; doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104178.
18. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:837-48.
19. El Dib R., Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD006663.
20. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
21. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-9.
22. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86.
23. 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;16:1-543.
24. Barisoni L, Jennette JC, Colvin R, et al. Novel quantitative method to evaluate globotriaosylceramide inclusions in renal peritubular capillaries by virtual microscopy in patients with fabry disease. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:816-24.
25. Walters SJ, Brazier JE. What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:4.
26. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220-8.
27. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-11.
28. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Diverse preparaten.

Niet geclassificeerde preparaten. Zorginstituut Nederland, 2016. Geraadpleegd in april 2016 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>.

29. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014;177:400-8.

30. Wu X, Katz E, Della Valle MC, et al. A pharmacogenetic approach to identify mutant forms of alpha-galactosidase A that respond to a pharmacological chaperone for Fabry disease. *Hum Mutat* 2011;32:965-77.

31. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab* 2014;111:499-506.

32. AMSTAR checklist. 2015; geraadpleegd november 2016 via [http://www.amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://www.amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

33. Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med* 2017; 19:430-8.

34. Amicus Therapeutics. 2016; geraadpleegd september 2016 via [http://amicusrx.com/fabry\\_disease.php](http://amicusrx.com/fabry_disease.php).



## Bijlage 1 Diagnostische criteria voor de ziekte van Fabry

Adaptatie van Smid 2014 door Biegstraaten 2015<sup>5,29</sup>

**Table 1 Diagnostic criteria for a definite diagnosis of FD (adopted from Smid et al. with permission [24])**

Definite diagnosis of FD	
Males	Females
GLA mutation	GLA mutation
+	+
AGAL-A deficiency of ≤5% of mean reference value in leukocytes	normal or deficient AGAL-A in leukocytes
+	+
<b>A or B or C</b>	
A	
≥1 characteristic FD sign/symptom (Fabry neuropathic pain, cornea verticillata or clustered angiokeratoma)*	
B	
an increase of plasma (lyso)Gb3 (within range of males with definite FD diagnosis)	
C	
a family member with a definite FD diagnosis carrying the same GLA mutation	

### Uncertain diagnosis of FD

#### Males/Females

All patients presenting with a non-specific FD sign (such as LVH, stroke at young age, proteinuria) who do not fulfil the criteria for a definite diagnosis of FD have a GLA GVUS. Further evaluations are needed, following diagnostic algorithms\*\*.

#### Gold standard for uncertain FD diagnoses

In subjects with an uncertain FD diagnosis, a GVUS and a non-specific FD sign, the demonstration of characteristic storage in the affected organ (e.g. heart, kidney, aside from skin) by electron microscopy analysis, according to the judgment of an expert pathologist, in the absence of medication that can lead to storage, confirms FD.

#### \*Definitions:

Fabry neuropathic pain meets the 'characteristic clinical criteria' if there is neuropathic pain in hands and/or feet, starting before age 18 years or increasing with heat, fever. Quantitative sensory testing (QST) reveals a decreased cold detection threshold and the intraepidermal nerve fiber density is increased. There is no other cause for neuropathic pain.

Angiokeratoma meet the 'characteristic clinical criteria' if they are clustered and present in characteristic areas: bathing trunk area, lips, and umbilicus. There is no other cause for angiokeratoma.

Cornea verticillata meets the 'characteristic clinical criteria' if there is a whorl like pattern of corneal opacities. There is no other cause (medication induced, among other: Amiodarone, Chloroquine).

\*\*For organ specific algorithms see Smid et al. [24] and Van der Tol et al. [41].  
GLA mutation = mutation in the α-galactosidase A gene; AGAL-A = the lysosomal hydrolase α-galactosidase A; FD = Fabry disease; Gb3 = globotriaosylceramide; LVH = left ventricular hypertrophy; GVUS = genetic variant of unknown significance.





## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar</b>  Risk of bias: Zie GRADE tabellen en tekst
Hughes 2016 <sup>17</sup> en EPAR <sup>13</sup>	RCT niet geblindeerd, 18 maanden	50 mITT	Ontvankelijke mutatie	Migalastat vs ERT	eGFR LVMI Cerebrovasculaire events Pijn Kwaliteit van leven Plasma lyso-Gb3	
Germain 2016 <sup>14</sup> en EPAR <sup>13</sup>	RCT, 6 maanden migalastat vs placebo.  extensie: open-label migalastat tot maximaal 24 maanden.	52 mITT	Ontvankelijke mutatie	Migalastat vs placebo  Migalastat zonder vergelijking: open-label vervolg (migalastat>migalastat en placebo>migalastat )	eGFR LVMI Cerebrovasculaire events Pijn Kwaliteit van leven Gb3 inclusies in nier Plasma lyso-Gb3	
El Dib 2016 <sup>19</sup>	Systematische review	351	alle leeftijden	ERT versus placebo, andere interventies of niets	<i>Zie volgende 3 rijen</i>	Review verwees naar relevante 3 RCTs. RoB van de review zelf is niet beoordeeld.
Schiffmann 2001 <sup>21</sup>	RCT, 6 maanden	26	mannen	ERT vs placebo	Pijn	

Banikazemi 2007 <sup>22</sup>	RCT, max. 3 jaar (mediaan 1,5)	82	volwassenen	ERT vs placebo	Cerebrovasculaire events	
Eng 2001 <sup>20</sup>	RCT, 5 maanden	58	Mannen	ERT vs placebo	Gb3 inclusies in nier	
Wyatt 2012 <sup>23</sup>	Observationeel, cohort, retro- en prospectief	311	Voornamelijk volwassenen		Tijd op ERT (max. 9 jr) in relatie tot eGFR, LVMI, pijn, cerebrovasculaire events	
Van Breemen 2011 <sup>8</sup>	Observationeel, 12 maanden	43	volwassenen	ERT	Plasma lyso-Gb3	

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Wu 2015 <sup>30</sup>	Farmacogenetische in vitro studie naar migalastat. Wel geciteerd in beschrijving van ontvankelijkheidsassay (Bijlage 6).
Sirrs 2014 <sup>31</sup>	Canadese cohortstudie ERT. Uitkomstmaat event-free-rate verschilt te veel van PICO van dit rapport.

## Bijlage 4 Overzicht gebruikte bronnen

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA <sup>12</sup>	2016	Samenvatting van de productkenmerken migalastat
EMA <sup>13</sup>	2016	European Public Assessment Report (EPAR) migalastat

## Bijlage 5 Risico op bias

**\*\*Aspecten met hoog risico op bias**

### Studies met migalastat

#### **Migalastat vs ERT<sup>13</sup>**

##### Random sequentie

Dit is niet gerapporteerd. Het is niet duidelijk waarom er gerandomiseerd is 1:1,5. Het risico op bias wordt als laag aangenomen.

##### Allocatie

Dit is niet gerapporteerd maar wellicht is de allocatie centraal gebeurd, gezien het hoge aantal *study sites* vermeld op ClinicalTrials.gov. Risico op bias als laag beschouwd.

##### \*\*Blinding van deelnemers en behandelaren

Open label oraal versus infuus.

##### Blinding van beoordelaars

Er wordt vanuit gegaan dat kennis van de behandeling geen invloed had op het scoren van de objectieve uitkomstmaten. Wel riskant voor subjectieve uitkomstmaten (pijn, kwaliteit van leven). Overall als onduidelijk risico beschouwd.

##### \*\*Incomplete uitkomstdata

Uitkomsten zijn niet gerapporteerd voor de ITT populatie, behalve voor plasma lyso-Gb3. Maximale missings op een gegeven meetmoment waren 22% voor LVMI en 40% voor plasma lyso-Gb3 (EPAR p.56/110). Bij de effectmeting op plasma lyso-Gb3 (Tabel 12, EPAR) ontbreken 3 patiënten per behandelarm, een beperkt aantal en redelijk verdeeld over de behandelarmen, maar dit lijkt in tegenspraak met de mededeling dat er op één meetpunt 40% van de metingen ontbraken. Voor LMVI is het onduidelijk waarom het aantal patiënten varieert per tijdstip (0, 6, 12, 18 maanden) (EPAR en Hughes 2016, Figuur S1). Bij de uitkomstmeting op 18 maanden is ongelijke uitval t.o.v. het aantal mITT patiënten (migalastat 3/34, ERT 5/18). Voor inclusie in de mITT was voor eGFR alleen een nameting vereist (overigens vermeldt de EPAR dat vrijwel alle metingen gedaan zijn). Concluderend, er zijn verschillende mogelijke bronnen van bias; bij elkaar genomen wordt dit beoordeeld als ernstig.

##### Selectieve rapportage

De studie is vooralsnog alleen gepubliceerd als EPAR, maar er wordt uitgegaan van een laag risico op bias.

##### \*\*Overige bronnen van bias

Hercategorisatie van mutaties met de GLP-HEK assay leidde tot exclusie van 2/36 patiënten in de migalastat arm en 2/24 in de ERT arm. Effectiviteit is beoordeeld op mITT populatie (34 versus 18; ITT 36 versus 24). Een doorgaand effect van ERT zou invloed kunnen hebben op de uitkomsten met migalastat, volgens de EPAR. Er zijn dus verschillend mogelijke bronnen van bias; bij elkaar genomen wordt dit beoordeeld als ernstig.

#### **Migalastat vs placebo<sup>13,14</sup>**

##### Random sequentie

Dit is niet gerapporteerd. Het protocol vermeldt blockrandomisatie gestratificeerd op geslacht. Het risico op bias wordt als laag aangenomen.

##### Allocatie

Centraal gedaan dus laag risico op bias.

##### Blinding van deelnemers en behandelaren

Beide geblindeerd dus laag risico op bias.

### Blindering van beoordelaars

Beoordelaars van LVMI en histologie waren geblindeerd. Wellicht hebben de behandelaren de andere uitkomsten beoordeeld, dus een laag risico op bias.

### \*\*Incomplete uitkomstdata

Het is niet duidelijk waarom LVMI data beschikbaar waren voor slechts 41/50 mITT patiënten (uitval 3/28 migalastat, 6/22 placebo). Het verschil tussen de groepen is behoorlijk. Het risico op bias wordt geschat als groot voor LVMI, een cruciale uitkomstmaat.

### \*\*Selectieve rapportage

eGFR (cruciaal) is niet gerapporteerd voor de ITT populatie. Andere uitkomstmaten zijn alleen op subgroepniveau (soms alleen voor mannen) gerapporteerd voor de ITT populatie. Het risico op bias wordt hoog geacht.

(Overigens is er ook selectieve rapportage van uitkomsten uit de open-label behandelperiode en de extensieperiode (voor eGFR, LVMI, plasma lyso-Gb3); soms is deze rapportage alleen op subgroepniveau gepresenteerd.)

### \*\*Overige bronnen van bias

Het is gunstig dat de mutaties van de geïnccludeerde patiënten zijn gerapporteerd. Echter de effectiviteit van migalastat hangt af van bewijs van klinische validiteit en klinisch nut van de GLP-HEK assay. Na hercategorisering van de mutaties vielen bijna twee keer zo veel patiënten uit de placebo groep als uit de migalastat groep. Het is niet duidelijk of dit op toeval berust. Zoals bovendien vermeld ontbreekt er rapportage die het mogelijk zou maken om uitkomsten op GFR, GI-3 inclusies en plasma lyso-Gb3 naast elkaar te leggen voor de ITT en de mITT populaties. (Alleen LVMI wordt op een vergelijkbare manier gerapporteerd, Germain 2016 Tabel S11 en S12). (Overigens hebben meerdere patiënten met niet-ontvankelijke mutaties volgens GLP-HEK deelgenomen aan de open-label behandelperiodes van 6 + 12 maanden; deze data worden echter niet gerapporteerd. Tot slot wordt LVMI gerapporteerd tot 30 of 36 maanden in de EPAR zonder dat duidelijk wordt om hoeveel patiënten het gaat en waarom alleen deze uitkomst is gerapporteerd.

### Overige gerandomiseerde studies of meta-analyses

#### **Cochrane review over ERT<sup>19</sup>**

De review had een laag risico op bias volgens de AMSTAR checklist.<sup>32</sup>

**Drie vergelijkende studies met ERT versus placebo**, die besproken zijn in de Cochrane review, zijn opgenomen in dit rapport.<sup>20-22</sup> De inschatting van risico op bias (Figuur 1) is overgenomen uit de Cochrane review. Zie de Cochrane review voor de onderbouwing.

\*\*Een hoog risico op bias is toegekend aan twee studies op één aspect: betrokkenheid van de farmaceutische industrie.

### Overige studies

#### **ERT case series<sup>23</sup>**

\*\*Het risico op selectie- en informatiebias en uitval is hoog omdat het een ongeblindeerde case-series betreft.

Het risico op selectieve rapportage en overige aspecten is laag.

#### **ERT pre-post studie van plasma lyso-Gb3<sup>8</sup>**

De studiepopulatie is een subpopulatie uit eerdere onderzoeken, zowel RCT's als open-label onderzoeken met ERT. Het risico op selectiebias is onduidelijk omdat patiënten met incomplete uitkomstdata op plasma lyso-Gb3 zijn geëxcludeerd van analyse. Het risico op *performance*- en detectiebias is laag omdat het onwaarschijnlijk is dat de waarde van een laboratoriumparameter beïnvloed wordt door kennis van de eventuele behandeling bij de patiënt, behandelaar noch beoordelaar. Er is een laag risico op bias in rapportage en overige aspecten.

## Bijlage 6 De ontvankelijkheidsassay

Bronnen: EPAR en Benjamin 2016<sup>33</sup>

Assay ontwikkeling: Tijdens de fase 2 ontwikkeling van migalastat is een in vitro test op gevoeligheid voor migalastat ontwikkeld in humane embryonale niercellen (*human embryonic kidney-293*, HEK). Hierbij wordt de mutante vorm van  $\alpha$ -galactosidase A tot expressie gebracht in HEK cellen, die vervolgens gekweekt worden in aan- of afwezigheid van migalastat. Een toename in  $\alpha$ -galactosidase A activiteit in de aanwezigheid van migalastat duidt op stabilisatie van het mutante enzym. Het criterium voor ontvankelijkheid was een relatieve toename van  $\geq 1,2$  keer baseline activiteit van  $\alpha$ -galactosidase A en een absolute toename van  $\geq 3\%$  vergeleken met het wildtype (WT) enzym, na incubatie met 10  $\mu\text{M}$  migalastat.

Analytische validatie: In de loop van de fase 3 studies is de HEK assay overgedragen aan een bevoegd 'third party' laboratorium, Cambridge Biomedical, voor analytische validatie en GLP (*good laboratory practice*) validatie. De gevalideerde assay wordt in dit rapport aangeduid als GLP-HEK. De GLP-HEK assay gebruikt dezelfde cut-off waarden als de oorspronkelijke HEK assay maar verschilt wat betreft kwaliteitscontroles, stringentie (*rigor*), precisie en consistentie. 531 bekende mutante vormen van  $\alpha$ -galactosidase A, inclusief die van alle patiënten in de fase 2 en 3 studies, zijn vervolgens getest met GLP-HEK. De GLP-HEK overlapte voor 89% met de oorspronkelijke assay. 11% van de mutaties veranderden van classificatie, dus van ontvankelijk naar niet ontvankelijk of andersom, na validatie.

Klinische validatie: De GLP-HEK is klinisch gevalideerd bij 51 mannelijke patiënten behandeld met migalastat in de fase 2 en 3 studies. De validatie bestond uit vergelijking van GLP-HEK met  $\alpha$ -galactosidase A activiteit in PBMCSs (*peripheral blood mononuclear cells*) van de betreffende patiënt (Tabel S1, eerste kolom).

GLP-HEK is tevens klinisch gevalideerd door de uitkomst te vergelijken met verandering in GI-3 inclusies in interstitiële capillairen (IC) van niercellen (alleen bij mannen), plasma lyso-Gb3 (alleen bij mannen en bij mannen en vrouwen samengenomen) (Tabel S1, kolommen 2 t/m 4). De aantallen geteste patiënten en cut-off waarden worden niet vermeld.

Tabel S1. Karakteristieken van de GLP-HEK (gevalideerde) assay\* t.o.v. verschillende parameters

	$\alpha$ -galactosidase A activiteit in PBMCs	Nier IC GI-3 inclusies	Plasma lyso-GI-3	Plasma lyso-GI-3
	N=51 (m)	N=? (m)	N=? (m)	N=? (m&v)
Sensitiviteit	1,0	1,0	1,0	0,93
Specificiteit	0,88	1,0	1,0	0,69
Positief voorspellende waarde	0,95	1,0	1,0	0,84
Negatief voorspellende waarde	1,0	1,0	1,0	0,85

IC=interstitiële capillair m=man PBMC=perifeer bloed mononucleaire cellen v=vrouw

\*Patiënten zijn geïncludeerd in de fase 2 en 3 trials op basis van de nog niet gevalideerde HEK assay.

Beschouwing door de EMA: De EPAR vermeldt dat de positief voorspellende waarde van 0,95 (Tabel S1, kolom 1) betekent dat sommige patiënten met een ontvankelijke geachte mutatie achteruitgaan tijdens behandeling met migalastat. Dit wordt ondervangen door een waarschuwing in de SmPC over monitoring. De EMA concludeerde dat de GLP-HEK assay beperkingen heeft in het identificeren van ontvankelijke patiënten maar dat het acceptabel is.

#### Discussie

De klinische validatie van de GLP-HEK assay is met name gebaseerd op laboratoriumparameters gemeten in hemizigoten (mannen). Het klinisch nut van de GLP-HEK classificatie is onzeker, in het bijzonder voor vrouwelijke patiënten (heterozygoten), omdat migalastat zou kunnen binden aan het goede enzym naast eventuele binding aan het defecte enzym.<sup>30</sup> De fabrikant voert momenteel preklinisch onderzoek uit naar een combinatietherapie met migalastat en enzymtherapie.<sup>34</sup>

269 mutaties zijn gedefinieerd als GLP-HEK ontvankelijk terwijl de rechtstreeks vergelijkende studies samen 97 patiënten hadden (mITT). Het is niet doenlijk om patiënten met alle genotypes te includeren in fase 3 trials, maar de geïncludeerde genotypes hadden tenminste gerapporteerd kunnen worden. Zij zijn niet gerapporteerd voor de direct vergelijkende studie (wel voor de placebogecontroleerde studie). Dit is te meer belangrijk omdat de pathogeniciteit van sommige genotypes in de rechtstreeks vergelijkende studie betwist wordt in de literatuur.<sup>13</sup>

De mutaties van 21 patiënten zijn herclassificeerd tijdens in de fase 3 studies, van ontvankelijk naar niet-ontvankelijk. Er zijn geen gegevens gepresenteerd over klinische validatie, dat wil zeggen de  $\alpha$ -galactosidase A activiteit in PBMCs bij patiënten met deze genotypes na migalastat behandeling. De klinische uitkomsten van de hercategoriseerde patiënten zijn bovendien niet volledig gerapporteerd, terwijl die data toch informatief zijn over de effectiviteit van migalastat (in een ITT analyse). Er is dus nog veel onzekerheid over de gunstige effecten van migalastat op het niveau van genotype.