



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2017019607

Datum 29 mei 2017
Betreft herbeoordeling elosulfase alfa (Vimizim®)

Zorginstituut Nederland
Ontwikkeling, Wetenschap en
Internationale Zaken

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
dr. M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Onze referentie
2017019607

Geachte mevrouw Schippers,

Met deze brief informeren wij u over de uitkomst van de herbeoordeling van het geneesmiddel elosulfase alfa (Vimizim®) bij de behandeling van het Morquio A syndroom.

Eerdere beoordeling

Het Zorginstituut heeft eerder over dit product een standpunt ingenomen en u hierover per brief van 1 maart 2016 geïnformeerd. Het standpunt luidde indertijd dat het Zorginstituut van mening is dat elosulfase alfa niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het gevolg van dit standpunt was dat behandeling met elosulfase van Morquio A patiënten niet onder de basisverzekering valt. De patiënten die in 2016 nog behandeling met dit product ontvingen, worden als gevolg van dit standpunt inmiddels niet meer behandeld.

Basis voor herbeoordeling

De registratiehouder van elosulfase alfa heeft een dossier en een herbeoordelingsverzoek ingediend dat in belangrijke mate steunt op *follow-up* gegevens van klinisch onderzoek. De initiële beoordeling ging over data tot 72 weken, nu gaat het om data tot 120 weken.

Uitkomst van de beoordeling

Gebruik van elosulfase alfa gedurende 120 weken (toegevoegd aan beste ondersteunende zorg) is, vanwege het ontbreken van een direct-vergelijkende placebo-arm, vergeleken met een historisch patiënten cohort (MorCAP) waarin patiënten met het Morquio A syndroom gedurende 2 jaar gevolgd werden en enkel beste ondersteunende zorg ontvingen. De cruciale uitkomstmaten voor de beoordeling zijn: mobiliteit (op basis van de zes minuten looptest (6MWT)), mobiliteit en uithoudingsvermogen (getest met het beklimmen van traptreden), een aantal respiratoire functies en tenslotte de frequentie van (ernstige) ongunstige, aan de behandeling gerelateerde effecten op de lange termijn. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Ondanks het feit dat langdurige behandeling met elosulfase alfa achteruitgang in mobiliteit, uithoudingsvermogen en respiratoire functies lijkt tegen te gaan, bieden de resultaten van studie MOR-005 (een niet gecontroleerde, open label studie) geen aanknopingspunten om het oordeel over elosulfase alfa op de gunstige effecten te wijzigen. Vanwege het ontbreken van een placebo-arm en in combinatie met de beperkte grootte van de effecten op de cruciale uitkomstmaten leidt dit tot het oordeel dat het geneesmiddel voor de *overall*-populatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarbij bieden de nieuwe gegevens uit de niet gecontroleerde, open-label MOR-005 extensiestudie geen nieuwe inzichten om te kunnen vaststellen voor welke patiënten, met welke kenmerken, dit geneesmiddel wel een therapeutische meerwaarde heeft. Dit ondanks het feit dat het Zorginstituut de fabrikant nadrukkelijk om een dergelijke stratificatie heeft verzocht.

Het Zorginstituut meent samenvattend dat de aanvullende data geen wezenlijk ander beeld geven van de prestaties van het product ten opzichte van de eerder ingediende gegevens.

Voorwaardelijke toelating

Bij een eerdere beoordeling hebben wij u geadviseerd om elosulfase alfa niet aan te merken als potentiële kandidaat voor voorwaardelijk toelating tot het basispakket. Ook op basis van deze herbeoordeling is onze aanbeveling op dit punt ongewijzigd. Omdat de effecten van elosulfase alfa op lange termijn naar verwachting niet veel groter zullen worden en de kans dat de behandeling kosteneffectief zal blijken te zijn gering is, vindt het Zorginstituut elosulfase alfa geen veelbelovend product voor het systeem van voorwaardelijke toelating.

Situatie in andere landen

In een aantal ons omringende landen is elosulfase alfa (al dan niet onder beperkende voorwaarden qua toegang en vergoeding) wel onderdeel van het pakket. Belanghebbende partijen zullen niet nalaten u hier nadrukkelijk op te wijzen. De zorgstelsels in deze landen zijn echter wezenlijk anders ingericht en het oordeel over de prestaties van het product verschilt niet zo veel van het Nederlandse, zij het dat het in sommige landen anders uitpakt als het gaat om de toegang.

Ervaring opdoen met het product buiten het pakket om

Hoewel het Zorginstituut staat achter de conclusie dat elosulfase alfa een middel is waarvoor betaling uit het pakket niet te rechtvaardigen valt, geven we u in overweging om alternatieve opties voor financiering van toepassing in een experimentele setting te onderzoeken. Hiervoor zijn de volgende argumenten. De EMA heeft bij de registratie van het product expliciet de verwachting uitgesproken dat een verdere ontwikkeling van de bewijskracht van het dossier gebaat is bij gebruik van het product in de praktijk. Daarvoor is een goede integratie van internationaal verzamelde gegevens nodig. De firma speelt hierin een sleutelrol, daar zij het door de EMA gewenste register beheert.

De firma heeft echter geen afdoende opening van zaken gegeven. Het is niet zeker dat de firma dat bij een volgend heroverwegingsverzoek wel zal doen. Dit is potentieel nadelig voor de patiënt. In zekere zin is hier sprake van een vorm van systeemfalen. De beroepsgroep daarentegen heeft in dit kader een voorstel ingediend, dat overweging verdient.

De beroepsgroep is bovendien overtuigd van de noodzaak tot het delen van gegevens op Europees niveau en heeft bij eerdere gelegenheden laten zien hierin een voortrekkersrol te kunnen spelen. Het is belangrijk dat primair de samenwerkende beroepsbeoefenaren en niet zozeer de firma het totaaloverzicht hebben op de *real world evidence* voor elosulfase alfa.

Bovendien kan de fabrikant vanwege zijn commerciële belangen een minder geloofwaardige rol spelen bij een juiste plaatsbepaling cq patiëntsegmentatie voor dit product. Het is uiteindelijk in het belang van de patiënt dat dit wel gebeurt. De overheid heeft dus een goed argument om een faciliterende rol te spelen bij het doorbreken van deze impasse. Immers, als de beroepsgroep in staat wordt gesteld om een zeker budget te besteden aan behandeling van patiënten, kan zij haar verbindende rol op Europees niveau beter spelen. Tevens ontstaat daardoor druk op de fabrikant om het middel ter beschikking te stellen tegen een zeer sterk gereduceerde prijs die recht doet aan de vooralsnog beperkte prestaties van het product. Mogelijk voorziet de toekomstige nieuwe vormgeving van het voorwaardelijke toelatingsinstrument in deze mogelijkheid. Zo niet, dan is wellicht een ander instrument aangewezen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Ontwikkeling, Wetenschap &
Internationale Zaken

Datum
29 mei 2017

Onze referentie
2017019607



Zorginstituut Nederland

Herbeoordelingsrapport elosulfase alfa (Vimizim®) bij de behandeling van Morquio A syndroom

Datum 24 april 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014070936
Volgnummer	2016133930
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Auteurs	Floor van Heesch Maaïke Moen
Afdeling	Pakket
Fabrikant	BioMarin Europe Limited

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Achtergrond—7

- 1.1 Verzoek fabrikant—7
- 1.2 Eerder oordeel—7
- 1.3 Motivatie herbeoordeling—7

2 Uitgangspunten herbeoordeling—9

- 2.1 Centrale vraagstelling—9
 - 2.1.1 Vraagstelling—9
 - 2.1.2 Patiëntenpopulatie—9
 - 2.1.3 Interventie—9
 - 2.1.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken—10
 - 2.1.5 Relevante uitkomstmaten—10
 - 2.1.6 Relevante behandelduur—10

3 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11

- 3.1 Zoekstrategie—11
- 3.2 Selectiecriteria—11

4 Resultaten—13

- 4.1 Resultaten literatuursearch—13
- 4.2 Kenmerken geïncludeerde studies—13
- 4.3 Kwaliteitsbeoordeling van de geselecteerde studie—15
- 4.4 Resultaten en kwaliteitsbeoordeling gunstige effecten—15
 - 4.4.1 Discussie gunstige effecten—19
 - 4.4.2 Conclusie gunstige effecten—21
- 4.5 Resultaten en kwaliteitsbeoordeling ongunstige effecten—21
 - 4.5.1 Conclusie ongunstige effecten—22
- 4.6 Eindconclusie therapeutisch waarde—23

5 Literatuur—25

Bijlage 1: Overzicht van geïncludeerde studies—27

Bijlage 2: Overzicht van geëxcludeerde studies—28

Bijlage 3a: Risk of Bias checklist voor observationele studies—29

Bijlage 3b: Risk of bias studie voor uitkomstmaten in studie MOR-005—30

Bijlage 4: GRADE-beoordeling; kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat—31

Samenvatting

In dit herbeoordelingsrapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van elosulfase alfa voor de behandeling van Morquio A syndroom (MPS type IVA). Gebruik van elosulfase alfa gedurende 120 weken (toegevoegd aan beste ondersteunende zorg) is daarbij, vanwege het ontbreken van een direct-vergelijkende placebo-arm, vergeleken met een historisch patiënten cohort (MorCAP) waarin patiënten met het Morquio A syndroom gedurende 2 jaar gevolgd werden en enkel beste ondersteunende zorg ontvingen. De cruciale uitkomstmaten voor de beoordeling zijn: mobiliteit (op basis van de 6MWT), mobiliteit en uithoudingsvermogen (op basis van de 3MSCT), respiratoire functies (op basis van FVC, FEV₁ en MVV) en de frequentie van interventiegeneraalteerde (ernstige) ongunstige effecten op de lange termijn. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Ondanks dat langdurige behandeling met elosulfase alfa achteruitgang in mobiliteit, uithoudingsvermogen en respiratoire functies lijkt tegen te gaan, bieden de resultaten van studie MOR-005 (niet gecontroleerde, open label studie) geen aanknopingspunten om het oordeel over elosulfase alfa op de gunstige effecten te wijzigen. Vanwege het ontbreken van een placebo-arm en in combinatie met de beperkte grootte van de effecten op de cruciale uitkomstmaten leidt dit tot het oordeel dat het geneesmiddel voor de *overall*-populatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarbij bieden de nieuwe gegevens uit de niet gecontroleerde, open-label MOR-005 extensiestudie geen nieuwe inzichten om te kunnen vaststellen voor welke patiënten, met welke kenmerken, dit geneesmiddel wel een therapeutische meerwaarde heeft. Dit ondanks het feit dat het Zorginstituut de fabrikant nadrukkelijk om een dergelijke stratificatie heeft verzocht.

Het veiligheidsprofiel na 120 weken behandelen kwam overeen met het veiligheidsprofiel na 24 weken behandelen. Ook na langdurig gebruik van elosulfase alfa zijn de meest voorkomende symptomen van infusiereacties braken, koorts en hoofdpijn. Deze bijwerkingen zijn doorgaans licht of matig van aard. T.o.v. 24 weken behandelen verandert het risico op (ernstige) interventiegerelateerde ongunstige effecten niet bij gebruik van 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa gedurende 120 weken. Voorbehandeling met antihistaminica kan de ernstige bijwerking anafylaxie niet altijd voorkomen (n=1).

GRADE maakt zichtbaar dat de kwaliteit van het bewijs voor de verschillende uitkomstmaten zeer laag is. Dit ondersteunt onze mening dat het vertrouwen in de gevonden gunstige effecten zeer beperkt is. Door dit zeer beperkte vertrouwen weten we nog steeds niet wat langdurige behandeling met elosulfase alfa voor de lange termijn betekent.

Dit alles overwegende is Zorginstituut Nederland op basis van de nieuwe gegevens tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van Morquio A syndroom elosulfase alfa niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutische rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 24 april 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Achtergrond

1.1 Verzoek fabrikant

De fabrikant heeft het Zorginstituut benaderd met een verzoek om herbeoordeling van het geneesmiddel elosulfase alfa (Vimizim®). Recent zijn namelijk aanvullende lange-termijngegevens van de klinische MOR-004/005-studie gepubliceerd.

1.2 Eerder oordeel

Vimizim® is door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd voor de behandeling van Morquio A syndroom (mucopolysaccharidose (MPS) type IVA) bij patiënten van alle leeftijden.¹

In het oorspronkelijk farmacotherapeutisch rapport voor elosulfase alfa (Vimizim®)² concludeerde het Zorginstituut na inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) dat elosulfase alfa niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zorginstituut Nederland en de WAR oordeelden dat elosulfase alfa ten opzichte van placebo na 24 weken behandelen een statistisch significant maar beperkt effect heeft op de cruciale uitkomstmaat 6MWT, dat niet als klinisch relevant te beschouwen is. Op de cruciale uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' en de belangrijke uitkomstmaten 3MSCT en MVV-longfunctietest bereikte elosulfase alfa in vergelijking met placebo geen statistisch significante effecten. Afgezien van statistische insignificantie ging het hierbij ook om klinisch niet relevante effecten. De toediening van elosulfase alfa gaat gepaard met matige tot ernstige bijwerkingen. De effecten van elosulfase op de lange termijn zijn nog geheel onduidelijk. Daarmee had het Zorginstituut beperkt vertrouwen in de schatting van de cruciale uitkomstmaten voor de gunstige effecten en redelijk tot beperkt vertrouwen in de schatting van cruciale uitkomstmaten voor ongunstige effecten van elosulfase alfa. Het Zorginstituut adviseerde de aanvrager om in een eventuele herbeoordeling de resultaten per patiëntengroep afzonderlijk te presenteren, zodat te bepalen is of er patiënten te identificeren zijn die beter reageren dan anderen. Het Zorginstituut liet weten hierbij met name geïnteresseerd te zijn in stratificatie naar leeftijd.

1.3 Motivatie herbeoordeling

Sinds de eerste beoordeling door het Zorginstituut zijn twee nieuwe publicaties verschenen. BioMarin stelt dat deze als gevolg van lange termijn behandeling met elosulfase alfa (120 weken) zowel klinisch relevante als statistisch significante baten rapporteren op uithoudingsvermogen en longfunctie. Bovendien claimt de fabrikant dat elosulfase alfa ook op de lange termijn (120 weken) goed wordt verdragen. Daarmee is de fabrikant van mening dat elosulfase alfa een duidelijke therapeutische meerwaarde heeft voor de behandeling van patiënten met Morquio A syndroom, dat tot op heden alleen symptomatisch kon worden behandeld met de best mogelijke ondersteunende zorg.

De publicaties waarop de fabrikant zijn claim baseert zijn:

- Extensiestudie MOR-005: Een extensiestudie (96 weken) van de MOR-004 fase 3 studie (24 weken) naar het effect op uithoudingsvermogen en de veiligheid van langdurige elosulfase alfa therapie (Hendriksz 2016a³);
- Extensiestudie MOR-005: Een extensiestudie (96 weken) van de MOR-004 fase 3 studie (24 weken) naar het effect op pulmonale functies van langdurige elosulfase alfa therapie (120 weken) (Hendriksz 2016b⁴).

2 Uitgangspunten herbeoordeling

De centrale vraag bij deze herbeoordeling is of nieuwe publicaties ertoe leiden dat elosulfase alfa (Vimizim®) voor de behandeling van patiënten met het Morquio A syndroom (MPS type IVA) nu wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut operationaliseert het criterium stand van de wetenschap en praktijk door 'therapeutische waarde'. Therapeutische waarde is de weging van de waardering van de relevante eigenschappen van een geneesmiddel (gunstige en ongunstige effecten, ervaring, gebruiksgemak en toepasbaarheid) die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie. De therapeutische waarde is een vergelijking met zorg die voor de betreffende indicatie de standaard of gebruikelijke behandeling is. Aangezien de fabrikant enkel de effectiviteit en veiligheid van elosulfase alfa ter discussie stelt, richt het Zorginstituut zich enkel op de vraag of de nieuwe publicaties ertoe leiden dat elosulfase alfa (Vimizim®) nu wel leidt tot significante en klinisch relevante effecten op mobiliteit, uithoudingsvermogen en longfunctie ten opzichte van placebo (beiden toegevoegd aan beste ondersteunende zorg) (gunstige effecten). En op de vraag of langdurig gebruik van elosulfase alfa veilig is (ongunstige effecten).

Voor het vaststellen van een significant en klinisch relevant verschil in gunstige en ongunstige effecten is langdurig onderzoek nodig en onderzoek waarin naar uitkomsten op de lange termijn wordt gekeken. Voor het vaststellen van een klinisch relevant verschil in effecten heeft direct vergelijkend, dubbelblind onderzoek van elosulfase alfa met placebo (beiden toegevoegd aan best ondersteunende zorg) de voorkeur. Direct vergelijkend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek beperkt zich nog steeds tot het onderzoek dat ten grondslag lag aan de eerste beoordeling van elosulfase alfa (Vimizim®) in maart 2016 (studie MOR-004⁵). De nieuwe gegevens in het door de fabrikant ingediende dossier spitsen zich toe op de langdurige open-label MOR-005 extensiestudie^{3,4} (96 weken) van de MOR-004 studie⁵ (24 weken). De resultaten van MOR-005 zijn gepresenteerd in twee onlangs verschenen publicaties:

- Hendriksz 2016a³: Uitkomstmaten 6MWT, 3MSCT, UKs en veiligheid;
- Hendriksz 2016b⁴: Uitkomstmaten FEV₁, FVC en MVV.

2.1 Centrale vraagstelling

Om de centrale vraag te beantwoorden richt Zorginstituut Nederland zich op dezelfde PICO en cruciale en belangrijke uitkomstmaten zoals beschreven in het farmacotherapeutisch rapport van elosulfase alfa (Vimizim®) van 1 maart 2016².

2.1.1 *Vraagstelling*

Voor het literatuuronderzoek en de daaropvolgende beoordeling luidt de vraagstelling: Wat is de effectiviteit, de veiligheid en de therapeutische waarde van elosulfase alfa (Vimizim®) voor behandeling van patiënten met Morquio A syndroom vergeleken met placebo (beiden toegevoegd aan beste ondersteunende zorg)?

2.1.2 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met Morquio A syndroom (MPS type IVA) van alle leeftijden.

2.1.3 *Interventie*

Continue behandeling met elosulfase alfa in een dosering 2 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week intraveneus toegediend.⁶

2.1.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*
Best ondersteunende zorg zonder elosulfase alfa.

2.1.5 *Relevante uitkomstmaten*
De cruciale en belangrijke uitkomstmaten op de korte termijn (≤ 24 weken) en lange termijn (> 52 weken) zijn weergegeven in **tabel 1**. Een toelichting op deze verschillende uitkomstmaten is te vinden in het farmacotherapeutisch rapport van elosulfase alfa van 1 maart 2015.²

Tabel 1: Uitkomstmaten voor beoordeling elosulfase alfa bij Morquio A syndroom²

Uitkomstmaten voor beoordeling elosulfase alfa bij Morquio-A syndroom		
	Korte termijn (≤ 24 wkn)	Lange termijn (> 52 wkn)
Cruciaal		
	effecten op kwaliteit van leven (QoL)	effecten op ziekteprogressie
	mobiliteit (6MWT)	langdurige verbetering van mobiliteit en uithoudingsvermogen (mobiliteit en pulmonale functies)
	medicatiegerelateerde ongunstige effecten	langdurige effecten op QoL
		medicatiegerelateerde ongunstige effecten bij langdurig gebruik
Belangrijk		
	pijn	antropometrische parameters
	mobiliteit/uithoudingsvermogen (3MSCT)	rolstoelafhankelijkheid
	pulmonale functies (FEV ₁ , FVC, MVV)	
	ernstige ongewenste effecten (tot discontinuering van behandeling leidend)	

In het farmacotherapeutische rapport van elosulfase alfa (Vimizim®)² staat dat de effecten van een behandeling van Morquio A op de lange termijn zijn te bepalen aan de hand van ziekteprogressie en bijbehorende gevolgen voor de beperkingen. Cruciale en belangrijke uitkomstmaten hierbij zijn aanhoudende effecten op het uithoudingsvermogen, vooral op mobiliteit en pulmonale functies, op rolstoelafhankelijkheid en op antropometrische parameters (stahoogte, zithoogte, lichaamslengte, groeisnelheid en z-scores^A). Het meten van de effecten van een behandeling op de lange termijn is beperkt door mogelijke versturende effecten van, soms medisch noodzakelijke, orthopedische operaties. Zolang het aantal patiënten dat een orthopedische operatie ondergaat in beide groepen vergelijkbaar is, is dit echter mee te nemen in klinisch vergelijkend onderzoek.

2.1.6 *Relevante behandelduur*
Eerder stelde het Zorginstituut dat voor onderzoek naar ziekteprogressie op de lange termijn een behandelduur van enkele jaren noodzakelijk is. Voor onderzoek naar aanhoudende effecten op de surrogaatuitkomsten is een behandelduur van minimaal één jaar (> 52 weken) noodzakelijk. Het is niet duidelijk of één jaar voldoende is om de effecten van elosulfase alfa op lange-termijn ziekteprogressie te kunnen bepalen.²

^A De Z-score van lengte en groeisnelheid is de lengte of groeisnelheid vergeleken met mensen met een normaal groeipatroon.

3 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

3.1 Zoekstrategie

Voor de herbeoordeling is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: "mucopolysaccharidosis iva" AND "elosulfase alfa". Er is gezocht naar literatuur die sinds 1 september 2015 verschenen is, aangezien de literatuursearch voor de eerste beoordeling werd uitgevoerd op 11 september 2015.

3.2 Selectiecriteria

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

De in- en exclusiecriteria bij de selectie van artikelen zijn conform de PICO en de cruciale en belangrijke uitkomstmaten zoals vastgesteld tijdens de initiële beoordeling (PICO en cruciale en belangrijke uitkomstmaten).

4 Resultaten

4.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch is doorgevoerd op 8 december 2016. De literatuursearch leverde 9 hits op. Er zijn geen nieuwe studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch.

De door de fabrikant aangedragen publicaties gebaseerd op de MOR-005 open-label extensie studie van de fase 3 studie MOR-004 kwamen niet omhoog in de literatuursearch, maar zijn wel geïnccludeerd (Hendriksz 2016a³ en Hendriksz 2016b⁴). Omdat deze publicaties resultaten van een historische natuurlijke beloopstudie bij patiënten met Morquio A syndroom gebruiken, zijn ook de publicaties van deze studie geïnccludeerd (Harmatz 2013⁷ en Harmatz 2015⁸).

Bijlage 1 vermeldt de kenmerken van de geselecteerde studies. **Bijlage 2** vermeldt de kenmerken van de geëxcludeerde studies.

4.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

Studie MOR-004 is de studie op basis waarvan de EMA elosulfase alfa heeft geregistreerd. Omdat studie MOR-005 een extensiestudie is van studie MOR-004, worden de kenmerken van studie MOR-004 hier herhaald.

Studie MOR-004(Hendriksz 2014)⁵

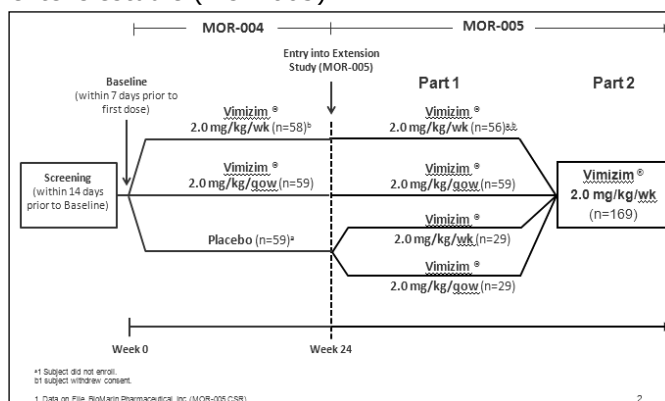
Studie MOR-004 betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie met 176 patiënten met MPS IVA, in de leeftijd van 5 tot 57 jaar. De meerderheid van de patiënten was klein van gestalte en had een beperkt uithoudingsvermogen en musculoskeletale symptomen. De studie includeerde patiënten die in de 6MWT ≥ 30 m en ≤ 325 m konden lopen. De gemiddelde loopafstand in de 6MWT bij start van de studie was ca. 204 m. De randomisatie van de patiënten was gestratificeerd naar categorie 6MWT-baseline loopafstand (≤ 200 m en >200 m) en leeftijdscategorie (5 – 11; 12 – 18 en ≥ 19 jaar). De patiënten kregen elke week 2 mg/kg elosulfase alfa (n=58), om de andere week 2 mg/kg elosulfase alfa (n=59), of placebo (n=59), steeds toegevoegd aan beste ondersteunende zorg, voor een duur van 24 weken. Alle patiënten werden vóór elke infusie behandeld met antihistaminica, eventueel aangevuld met corticosteroïden en/of antipyretica. Het primaire eindpunt was de verandering ten opzichte van baseline in de 6MWT-afstand in vergelijking met placebo op week 24. Secundaire eindpunten waren de verandering ten opzichte van baseline in de 3-minuten-traplooptest (Stair Climb Test, MSCT) en KS-gehalten in urine op week 24. Vervolgens werden de meeste van de in MOR-004 geïnccludeerde patiënten geïnccludeerd in een niet-gecontroleerde extensie-studie (MOR-005)^{3,4}.

Extensiestudie MOR-005(Hendriksz 2016a³ en Hendriksz 2016b⁴)

In deel I van extensiestudie MOR-005 kregen patiënten elke week of om de andere week 2 mg/kg elosulfase alfa. Patiënten uit de voormalige placebogroep werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de twee doseringsgroepen elosulfase alfa. In tegenstelling tot studie MOR-004 vond geen stratificatie plaats naar 6MWT-baseline loopafstand of leeftijdscategorie. Nadat de resultaten van week 24 beschikbaar waren, werden alle patiënten overgezet op 2 mg/kg elosulfase alfa elke week (deel II van extensiestudie MOR-005). 2 mg/kg elosulfase alfa om de twee weken bleek namelijk niet effectiever te zijn dan placebo. De specifieke studieweek van overzetten varieerde en was afhankelijk van de startdatum van studiedeelname (week 36: 39%; week 48: 43%; week 72: 16% en week 96: 1% van de patiënten).

De ITT-populatie omvatte alle patiënten die eerder deelnamen aan de 24-weekse fase 3 MOR-004 studie en tenminste één dosis elosulfase hadden ontvangen (N=173). De MPP-populatie daarentegen omvatte alleen patiënten die gedurende de studie geen orthopedische operaties ondergingen en therapietrouw waren (<20% gemiste elosulfase alfa injecties) (N=124). De primaire uitkomstmaat was verandering in 6MWT t.o.v. baseline, en de secundaire uitkomstmaten waren verandering in 3MSCT en KS-gehalten in urine t.o.v. baseline. Verandering in respiratoire functies t.o.v. baseline was een tertiaire uitkomstmaat (FVC, FEV₁ en MVV).

Onderstaand flowdiagram toont de inclusie van de pivotal- (MOR-004) en de extensiestudie (MOR-005).



Vanwege het ontbreken van een direct-vergelijkende onderzoeksarm, werden de resultaten van extensiestudie MOR-005^{3,4} vergeleken met resultaten van een subgroep van onbehandelde patiënten afkomstig uit de MorCAP studie. MorCAP^{7,8} is een longitudinale studie die het natuurlijk beloop van het Morquio A syndroom in kaart brengt (N=325). Tijdens elk studiebezoek werden het uithoudingsvermogen (6MWT, 3MSCT) en de pulmonale functies (FVC, FEV₁ en MVV) gemeten, evenals KS niveaus in de urine. Vanwege het observationele karakter van deze studie, varieerde het exacte tijdstip van de follow-up bezoeken. Voor de 1-jaarsbepaling lag het gemiddelde bezoek op 64 weken (gemiddeld 446 dagen [min: 270 dagen, max: 609 dagen, SD: 74 dagen]) voor de 2-jaarsbepaling lag dit gemiddeld op 107 weken (gemiddeld 749 dagen [min: 610 dagen, max: 944 dagen, SD: 79 dagen]). Patiënten waren vrij om deel te nemen aan klinische *enzyme replacement therapy* studies (waaronder MOR-004), maar mochten dan niet meer deelnemen aan de MorCAP studie. Mede als gevolg daarvan is de uitval in de MorCAP studie hoog (275 uitvallers in totaal).

De geselecteerde subgroep uit de MorCAP studie die werd vergeleken met patiënten uit studie MOR-005 bestond uit patiënten die ouder waren dan 5 jaar en een 6MTW-uitgangswaarde hadden van >30 tot 325 m (ITT: N=97 en MPP: N=79). De baselinekarakteristieken van patiënten uit de twee verschillende studies kwamen overeen. Het grote aantal uitvallers in de MorCAP studie bleek hier geen invloed op te hebben. Tevens bleek het percentage patiënten met een chirurgische ingreep gedurende de MOR-005 en MorCAP studie vergelijkbaar te zijn (22% vs. 18%). Om een vergelijking tussen uitkomsten afkomstig uit de twee verschillende studies mogelijk te maken, werden ANCOVA-analyses uitgevoerd. Het model includeerde daarvoor behandeling, tijdstip, baseline lichaamslengte, behandel x tijd interactie, leeftijdsgroep en baselinewaarde.

4.3 **Kwaliteitsbeoordeling van de geselecteerde studie**

Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen is gebruik gemaakt van de GRADE methode. Eerst is de interne kwaliteit van extensiestudie MOR-005 beoordeeld. Hiervoor is gebruik gemaakt van de risk of bias checklist voor observationele studies (**bijlage 3a en 3b**). De kwaliteitsbeoordeling van het bewijs staat per uitkomstmaat en per kwaliteitscriterium, voorzien van argumenten, weergegeven in **bijlage 4**.

4.4 **Resultaten en kwaliteitsbeoordeling gunstige effecten**

Studie MOR-005 is een observationele studie met uiteindelijk één behandelarm: 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa. Omdat het geen RCT betreft, start de GRADE-beoordeling met matige kwaliteit van bewijs. Bovendien blijkt er risico op bias (zie **bijlage 3a en 3b**). Tezamen is dit verantwoordelijk voor een zeer beperkt vertrouwen in de verschillende uitkomsten van dit onderzoek. De overige argumenten die hiertoe bijdragen zijn te vinden in **bijlage 4**. Hier bespreken we de belangrijkste resultaten van extensiestudie MOR-005.

Cruciale uitkomstenmaten – lange termijn (120 weken)

Mobiliteit (6MWT) (ITT)

Na 24 weken behandelen met 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa was de gemiddelde vooruitgang in de 6MWT test 36,5m (SD=58,5). In de placebogroep bedroeg de vooruitgang 13,65 m (SD=50,6). Het verschil van 22,5 m (95%BI: 4,0;40,9) tussen elosulfase alfa en placebo was statistisch significant ($p=0,017$).⁵

In de subgroep patiënten die gedurende 120 weken behandeling met 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa ontving (QW-QW, ITT) is de gemiddelde vooruitgang t.o.v. baseline na 72 weken 31,8 m (SE=10,86) en na 120 weken 32,1 m (SE=11,75).³ Bij patiënten uit de MorCAP studie nam de gemiddelde afgelegde afstand in de 6MWT test af. Na 1 jaar met gemiddeld -8,4 m (SE=8,91) en na 2 jaar met gemiddeld -16,4 m (SE=12,50).³ De verschillen tussen langdurige elosulfase alfa behandeling en het natuurlijk beloop waren statistisch significant (72 weken/1 jaar: $p=0,0046$ en 120 weken/2 jaar: $p=0,0050$).³ De resultaten van de 6MWT zijn te vinden in **tabel 2** en **Figuur 1**.

Mobiliteit en uithoudingsvermogen (3MSCT) (ITT)

Na 24 weken behandelen met 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa was de gemiddelde vooruitgang in de 3MSCT test 4,8 treden per minuut (SD=8,06).¹ In de placebogroep bedroeg de gemiddelde vooruitgang 3,6 treden per minuut (SD=8,51).¹ Het verschil van 1,1 trede per minuut tussen elosulfase alfa en placebo was niet statistisch significant (95%CI: -2.1, 4.4).^{1,5}

Na langduriger behandelen met 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (QW-QW, ITT) is de gemiddelde vooruitgang t.o.v. baseline na 72 weken 5,0 treden/min (SD1,71) en na 120 weken 5,3 treden/min (SD2,1).³ In de MorCAP studie gaan patiënten er op achteruit. Na 1 jaar met -0,7 treden per minuut (SD 1,46) t.o.v. baseline en na 2 jaar met -1,1 treden per minuut (SD 2,27) t.o.v. baseline.³ Op beide tijdstippen waren de verschillen tussen 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-005) en het natuurlijk beloop (MorCAP) statistisch significant (72 weken/1jaar: $p=0,0129$ en 120 weken/2 jaar: $p=0,0407$).³ De resultaten staan in **tabel 2**.

Pulmonale functies (FVC, FEV₁ en MVV)

De resultaten op FVC, FEV₁ en MVV zijn weergegeven in **tabel 3**. Eerder werden na 24 weken behandelen met 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa of placebo geen significante verschillen in veranderingen t.o.v. baseline FVC, FEV₁ of MVV aangetoond.⁵ De MOR-005 studie laat een toename zien in de longfunctie van

Morquio A patiënten bij langdurig behandelen met 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa. Na 120 weken behandelen verbeterden de FVC, FEV₁ en MVV geleidelijk met respectievelijk 0,076 L (SE 0,018), 0,053 L (SE 0,017) en 1,80 L/min (SE 1,04) t.o.v. de baselinewaarden (ITT).⁴ De onbehandelde patiënten uit de MorCAP studie laten in twee jaar tijd een afname in longfunctie zien (MPP).⁴ ANCOVA analyses tonen aan dat significante verbeteringen t.o.v. baseline in de MOR-005 MPP populatie zijn waar te nemen vs. de corresponderende onbehandelde patiënten van de MorCAP historische controle (**tabel 3**).⁴

Kwaliteit van leven

Op de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven geeft studie MOR-005 geen afzonderlijke resultaten.

Belangrijke uitkomstmaten – lange termijn (120 weken)

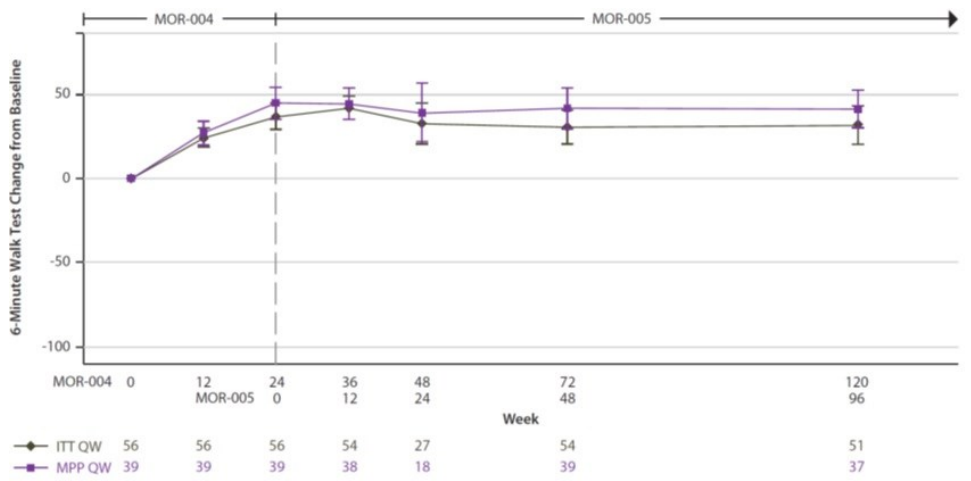
Op de antropometrische parameters en de uitkomstmaat rolstoelafhankelijkheid geeft studie MOR-005 geen afzonderlijke resultaten.

Tabel 2: Verandering t.o.v. baseline in de 6MWT en 3MSCT na langdurig gebruik van 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa t.o.v. placebo of natuurlijk beloop van Morquio A syndroom.

	Baseline (MOR-004⁵/-005³) Absolute waarden Gemiddelde (±SD)	24 weken (MOR-004⁵) Verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (±SD)	72 weken (MOR-005³) Verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (±SE)	120 weken (MOR-005³) Verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (±SE)
6MWT (m) 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-004/005, QW-QW, ITT) Placebo (MOR-004, ITT) Historische controle (MorCAP1, ITT) p-waarde t.o.v. placebo of natuurlijk beloop	203,9 (76,3) ¹ / 209,4 (71,8) ² 211,9 (69,9) 207,8 (84,3)	36,5 (58,5) 13,5 (50,6) Δ22,5 (95%BI: 4,0;40,9) p=0,017	31,8 (10,86) -8,4 (8,91) p=0,0046	32,1 (11,75) -16,4 (12,5) p=0,0050
3MSCT (treden/min) 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-004/005, QW-QW, ITT) Placebo (MOR-004, ITT) Historische controle (MorCAP1, ITT) p-waarde t.o.v. placebo of natuurlijk beloop	29,6 (16,4) ¹ / 30,1 (16,2) ² 30,0 (14,1) 31,3 (17,5)	4,8 (8,06) 3,6 (8,51) Δ1,1 (95% BI: -2,1;4,4) ¹ N.S.	5,0 (1,71) -0,7 (1,46) p=0,0129	5,3 (2,1) -1,1 (2,27) p=0,0407

1: Baselinewaarden van de ITT-populatie van de MOR-004 studie (N=58); **2:** Baselinewaarden van de ITT-populatie van de patiënten die deelnemen aan de MOR-005 studie (N=56); **95%BI:** 95% betrouwbaarheidsinterval; **ITT:** *intention to treat*; **N.S.:** niet significant; **SD:** standaard deviatie; **SE:** standaard fout; **QW-QW:** deze patiënten werden gedurende de hele MOR-004/005 studie behandeld met 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa.

Figuur 1: Verandering in 6MWT vanaf baseline tot 120 weken



Tabel 3: Verandering t.o.v. baseline in FVC, FEV₁ en MVV na langdurig gebruik van 2 mg/kg/week elosulfase alfa t.o.v. placebo of natuurlijk beloop van Morquio A syndroom.

	Baseline (MOR-004^{4,5}) Absolute waarden Gemiddelde (±SE)	24 weken (MOR-004⁵/005⁴) Verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (±SE)	72 weken (MOR-005⁴) Verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (±SE)	120 weken (MOR-005⁴) Verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (±SE)
FVC (L) <u>2,0 mg/kg/week elosulfase alfa</u> Absolute verandering t.o.v. baseline (MOR-005, ITT) Procentuele verandering t.o.v. baseline (MOR-005, ITT) <u>ANCOVA analyse: MOR-005 vs. MorCAP</u> 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-005, MPP) Historische controle (MorCAP uit MOR-005, MPP) p-waarde <u>2,0 mg/kg/week elosulfase alfa vs. placebo</u> 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-004, ITT) Placebo (MOR-004, ITT)	1,1 (0,7) 1,1 (0,8) 1,2 (0,7) ¹ /1,2 (0,6) ² 0,9 (0,5)* 1,2 (0,9)*	0,025 (0,009) 3,5 (1,0) <i>Elosulfase alfa vs. placebo</i> % verandering t.o.v. baseline Δ3,3 (95%BI: -3,1;9,6), N.S.	0,054 (0,012) 7,4 (1,3) <i>Absoluut (procentueel)</i> 0,0589 (7,6%) 0,0008 (2,2%) p=0,028 (p=0,021)	0,076 (0,018) 8,6 (1,7) <i>Absoluut (procentueel)</i> 0,0827 (8,8%) -0,0299 (2,6%) p=0,043 (N.S.)
FEV₁ (L) <u>2,0 mg/kg/week elosulfase alfa</u> Absolute verandering t.o.v. baseline (MOR-005, ITT) Procentuele verandering t.o.v. baseline (MOR-005, ITT) <u>ANCOVA analyse: MOR-005 vs. MorCAP</u> 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-005, MPP) Historische controle (MorCAP uit MOR-005, MPP) p-waarde <u>2,0 mg/kg/week elosulfase alfa vs. placebo</u> 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-004, ITT) Placebo (MOR-004, ITT)	0,9 (0,6) 1,0 (0,6) onbekend onbekend onbekend	0,019 (0,009) 3,5 (1,2) <i>Elosulfase alfa vs. placebo</i> % verandering t.o.v. baseline Δ1,8 (95%BI: -5,5;9,2), N.S.	0,039 (0,011) 6,2 (1,5) <i>Absoluut (procentueel)</i> 0,0385 (6,3%) -0,0399 (0,9%) p=0,008 (p=0,044)	0,053 (0,017) 7,7 (2,1) <i>Absoluut (procentueel)</i> 0,06 (8,5%) -0,052 (-0,6%) p=0,034 (N.S.)
MVV (L/min) <u>2,0 mg/kg/week elosulfase alfa</u> Absolute verandering t.o.v. baseline (MOR-005, ITT) Procentuele verandering t.o.v. baseline (MOR-005, ITT) <u>ANCOVA analyse: MOR-005 vs. MorCAP</u> 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-005, MPP) Historische controle (MorCAP uit MOR-005, MPP) p-waarde <u>2,0 mg/kg/week elosulfase alfa vs. placebo</u> 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (MOR-004, ITT) Placebo (MOR-004, ITT)	31,9 (21,8) 34,3 (23,5) 32,9 (18,8) ¹ /31,5 (14,5) ² 28,3 (16,6)* 34,8 (27,3)*	1,38 (0,60) 6,9 (1,9) <i>Elosulfase alfa vs. placebo</i> % verandering t.o.v. baseline Δ10,3 (95%BI: -1,8;22,4), N.S.	1,78 (0,74) 10,9 (2,7) <i>Absoluut (procentueel)</i> 1,7 (9,6%) -2,4 (0,8%) p=0,022 (N.S.)	1,80 (1,04) 11,0 (4,6) <i>Absoluut (procentueel)</i> 2,1 (7,3%) -5,2 (-7,0%) p=0,013 (N.S.)

*: standaarddeviatie i.p.v. standaardfout; **1**: patiënten uit MorCAP met 1 jaar follow-up (FVC: n=71, MVVV: n=63)⁸; **2**: patiënten uit MorCAP met 2 jaar follow-up (FVC: n=32, MVV: n=29)⁸; **95%BI**: 95% betrouwbaarheidsinterval; **ITT**: intention to treat; **MPP**: modified per protocol; **SE**: standaardfout.

4.4.1 *Discussie gunstige effecten*

De resultaten van extensiestudie MOR-005 laten zien dat elosulfase alfa leidt tot statistisch significant betere prestaties in de 6MWT en 3MSCT³ en tot statistisch significant verbeterde respiratoire functies⁴ dan de onbehandelde controles die gedurende 2 jaar werden gevolgd in de longitudinale MorCAP studie. De toename van ruim 30 meter in de 6MWT t.o.v. de baselinewaarde die eerder na 24 weken behandelen behaald werd, blijft na 120 weken behandelen behouden. Dit geldt ook voor de 3MSCT, waarin de winst van ongeveer 5 treden per minuut t.o.v. de baselinewaarde behouden blijft.^{3,5} De kleine toename in respiratoire functies neemt bij langdurig behandelen met 2 mg/kg/week elosulfase alfa verder toe.^{4,5} Patiënten die gevolgd werden in de natuurlijke beloop historische MorCAP-studie presteren daarentegen na verloop van tijd slechter in de verschillende testen.^{3,4,8} Het vertrouwen in de grootte van de gevonden statistisch significante effecten veroorzaakt door elosulfase alfa is zeer beperkt. De interpretatie van de studieresultaten is met name lastig vanwege het niet-vergelijkende karakter van de extensiestudie, de verschillende doseringsgroepen die werden samengevoegd, en het ontbreken van een direct-vergelijkende placebo-arm.

Voor het vaststellen van een klinisch relevant verschil in gunstige effecten heeft direct vergelijkend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek van elosulfase alfa toegevoegd aan beste ondersteunende zorg de voorkeur. Uit de fase 3 MOR-004 studie bleek dat het placebo-effect vrij groot is.⁵ Dit leidde er onder andere toe dat de toename van 36,5 m (SD 58,5) t.o.v. baseline in de 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa groep, dat boven de door een expertpanel vastgelegde MCID van 31 m ligt, als niet klinisch relevant werd beoordeeld. Het placebo-effect bedroeg namelijk 13,5 m (SD 50,6), waardoor het effect dat toe te schrijven is aan elosulfase alfa (23,5 m) onder de klinische relevantiegrens van 31 m viel. De reden van dit relatief grote placebo-effect is niet duidelijk. Het kan komen doordat het placebo-effect bij deze aandoening groot is. Het kan echter ook komen doordat de beste ondersteunende zorg die patiënten gedurende de MOR-005 studie ontvingen beter was dan de zorg die ze kregen voordat ze aan de studie deelnamen. In beide gevallen moet er voor gecorrigeerd worden. Dat is niet gedaan. De resultaten van extensiestudie MOR-005 zijn hierdoor helaas niet op waarde te schatten. Gezien het feit dat de effecten van elosulfase alfa na 24 weken behandelen zeer beperkt waren en het placebo-effect in studie MOR-004 niet verwaarloosbaar is, is er geen rechtvaardiging te geven vanuit ethisch oogpunt voor het weglaten van een placebo-arm in extensiestudie MOR-005.

In plaats van een directvergelijkende placebo-arm zijn de resultaten van extensiestudie MOR-005^{3,4} vergeleken met data afkomstige uit de longitudinale MorCAP studie^{7,8}. Daartoe selecteerden de onderzoekers patiënten die qua baselinekarakteristieken overeenkwamen met patiënten die deelnamen aan de MOR-004/005 studie. Deze controle is echter niet ideaal. Ten eerste is het aantal uitvallers in de MorCAP studie hoog. Op baseline waren er 353 deelnemers en na 2 jaar nog maar 78. 123 patiënten vielen weg uit het MorCAP cohort vanwege deelname aan een *enzyme replacement therapy* klinische trial, waaronder de MOR-004/005 studie. De hoge uitval kan confounders introduceren. Ook varieerde het exacte tijdstip van de follow-up bezoeken in de MorCAP studie. Gemiddeld vonden de bezoeken plaats in week 64 en week 107 voor respectievelijk het eerste en het tweede jaar. Deze tijdstippen werden gebruikt voor de vergelijking met de tijdstippen van week 72 en week 120 uit de MOR-005 extensiestudie. Ondanks dat hiervoor in de ANCOVA-analyse is gecorrigeerd, maakt deze interpretatie van de gevonden resultaten lastig. Het grootste bezwaar tegen deze natuurlijke beloop controlegroep is echter dat het placebo-effect, dat in studie MOR-004 relatief groot

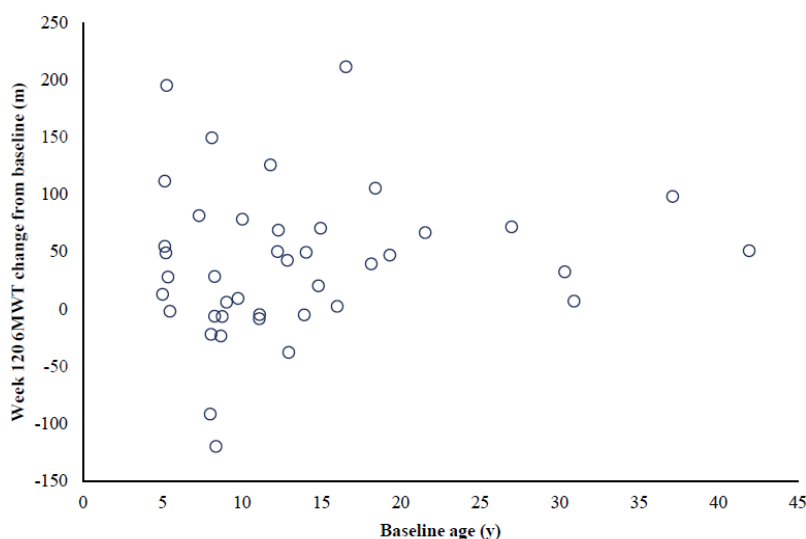
bleek te zijn, niet meegenomen is. Dit leidt tot een overschatting van de gevonden effecten veroorzaakt door elosulfase alfa.

Morquio A syndroom is een progressieve aandoening die leidt tot onder andere verlies van uithoudingsvermogen en afname van respiratoire functies.^{7,8} Patiënten die gedurende 120 weken werden behandeld met elosulfase alfa lieten echter geen achteruitgang in uithoudingsvermogen en respiratoire functies zien (6MWT, 3MSCT, FVC, FEV₁ en MVV). De gunstige effecten die werden gevonden in de 24 weken durende MOR-004 studie bleven behouden (6MWT en 3MSCT) of namen zelfs iets toe (respiratoire functies).³⁻⁵ Helaas is vanwege het ontbreken van een direct-vergelijkende placebo-arm niet bekend of deze gunstige effecten op de lange termijn volledig toe te schrijven zijn aan elosulfase alfa.

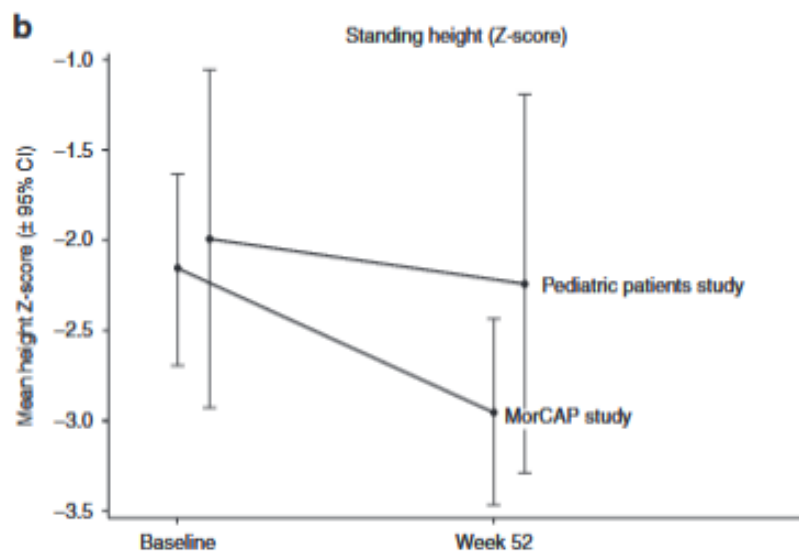
GRADE maakt zichtbaar dat de kwaliteit van bewijs voor de verschillende uitkomstmaten zeer laag is. Dit ondersteunt onze mening dat het vertrouwen in de gevonden gunstige effecten zeer beperkt is. Door dit zeer beperkte vertrouwen weten we nog steeds niet wat behandeling met elosulfase alfa voor de lange termijn betekent.

De studieresultaten en gegevens uit het MorCAP cohort tonen aan dat de patiënten zeer heterogeen zijn qua stadium, ernst, progressie en symptomen. Gegeven het werkingsmechanisme van elosulfase alfa⁶ is het goed mogelijk dat elosulfase alfa bij patiënten met bepaalde kenmerken wel een therapeutische meerwaarde heeft. Tot op heden hebben onderzoekers echter geen duidelijke invloed van bijvoorbeeld leeftijd op de 6MWT resultaten kunnen aantonen (**Figuur 2**).³ Dit vindt het Zorginstituut zorgelijk, aangezien het werkingsmechanisme doet vermoeden dat jonge mensen meer baat kunnen hebben bij deze behandeling dan ouderen. Ook biedt de kleine fase 2, open-label studie van Jones (2015)⁹ bij kinderen van tussen de 2 maanden en 4,9 jaar oud, slechts beperkte aanwijzingen dat elosulfase alfa leidt tot een gunstig effect ten aanzien van de secundaire uitkomstmaat groei en ontwikkeling van het skelet ten opzichte van patiënten in de MorCAP studie (**Figuur 3**). Omdat de gevonden effecten erg prematuur zijn, zijn de resultaten van deze studie niet nader uitgewerkt in de resultatensectie van dit rapport.

Figuur 2: Verandering in 6MWT t.o.v. baseline na 120 weken behandelen vs. baseline leeftijd voor patiënten uit het QW-QW MPP cohort



Figuur 3: Gemiddelde stahoogte (z-score) bij baseline en na 52 weken voor 12 patiënten ≥ 2 en < 5 jaar oud behandeld met elosulfase alfa vergeleken met 25 onbehandelde patiënten tussen de 2 en 5 jaar oud afkomstig uit de MorCAP studie.⁹



4.4.2 Conclusie gunstige effecten

Ondanks dat langdurige behandeling met elosulfase alfa achteruitgang in mobiliteit, uithoudingsvermogen en respiratoire functies lijkt tegen te gaan, bieden de resultaten van studie MOR-005 (niet gecontroleerde, open label studie) geen aanknopingspunten om het oordeel over elosulfase alfa op de gunstige effecten te wijzigen. Vanwege het ontbreken van een placebo-arm en in combinatie met de beperkte grootte van de effecten op de cruciale uitkomstmaten leidt dit tot het oordeel dat het geneesmiddel voor de *overall*-populatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarbij bieden de nieuwe gegevens uit de niet gecontroleerde, open-label MOR-005 extensiestudie geen nieuwe inzichten om te kunnen vaststellen voor welke patiënten, met welke kenmerken, dit geneesmiddel wel een therapeutische meerwaarde heeft.

4.5 Resultaten en kwaliteitsbeoordeling ongunstige effecten

De meest gerapporteerde ongunstige effecten in de MOR-005 extensiestudie zijn net als in MOR-004 fase 3 studie gerelateerd aan infusiereacties door elosulfase alfa. De volgende infusiereacties kwamen het meest frequent voor: braken, koorts en hoofdpijn. Deze reacties waren meestal licht tot matig van aard en te bestrijden door symptomatische behandeling en/of door de infusiesnelheid aan te passen. Minder dan 3% van de patiënten staakten permanent vanwege een ongunstig effect. 0,5% van de infusies werd onderbroken of niet afgemaakt vanwege een ongunstig effect als gevolg van elosulfase alfa. Niemand overleed als gevolg van de studiemedicatie.³

Alle patiënten ontwikkelden antistoffen tegen elosulfase alfa en de meerderheid was positief voor neutraliserende antistoffen. Net als in studie MOR-004 werden geen correlaties gevonden tussen hogere antistoftiters of neutraliserende antistofpositiviteit en dalingen in de werkzaamheidsmaten, het optreden van anafylaxie of andere overgevoeligheidsreacties. Bij minder dan 10% van de behandelde patiënten werden IgE-antistoffen ontdekt tegen elosulfase alfa. Net als

bij de MOR-004 studie bleek de aanwezigheid van deze IgE-antistoffen niet consistent in verband te brengen te zijn met anafylaxie of andere overgevoeligheidsreacties en/of terugtrekking uit de behandeling.³

Cruciale uitkomstenmaat – lange termijn (120 weken)

Interventiegerelateerde ongunstige effecten bij langdurig gebruik

Na 120 weken behandelen met 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa (QW-QW, ITT) kampte iedere patiënt minimaal één keer met een ongunstig effect. Het gemiddelde aantal ongunstige effecten per patiënt lag op 35,9. Bij 43 patiënten (76,8%) was het ongunstige effect gerelateerd aan de interventie.³

23 patiënten (41,1%) kregen tijdens de studie te maken met een ernstig ongunstig effect. In geen enkel geval bleek dit ernstige ongunstige effect gerelateerd te zijn aan de interventie. In plaats daarvan waren deze ernstige ongunstige effecten te relateren aan chirurgische procedures die wel waren toegestaan in de MOR-005 extensiestudie, maar niet in de MOR-004 fase 3 studie.³ De getallen zijn te vinden in **tabel 3**. Hierin zijn ook de getallen van de MOR-004 fase 3 studie vermeldt.⁵

In de placebo-QOW-QW-groep traden twee medicatie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten op: anafylaxie (graad 4) en hematurie (graad 2).³

In de MorCAP studie zijn ongunstige effecten niet gerapporteerd, aangezien het een studie naar het natuurlijk beloop van de aandoening betrof.

De GRADE-beoordeling van de uitkomstmaten 'interventie-gerelateerde ongunstige effecten op de lange termijn' en 'interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten op de lange termijn' zijn te vinden in **bijlage 4**. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag.

Tabel 3: Overzicht van aantal patiënten (%) met (ernstige en/of interventie-gerelateerde) ongunstige effecten

	Placebo	2 mg/kg/week elosulfase alfa	2 mg/kg/week elosulfase alfa (QW-QW, ITT)
	24 weken (MOR-004⁵)	24 weken (MOR-004⁵)	120 weken (MOR-005³)
	N=59	N=58	N=56
	Aantal (%)	Aantal (%)	Aantal (%)
Ongunstig effect	57 (96,6%)	56 (96,6%)	56 (100%)
Interventie-gerelateerd ongunstig effect	36 (61,0%)	42 (72,4%)	43 (76,8%)
Matig ongunstig effect	20 (33,9%)	26 (44,8%)	niet vermeld
Ernstig ongunstig effect	1 (1,7%)	2 (3,4%)	23 (41,1%)*
Interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect	0 (0%)	2 (3,4%)	0 (0%)

*: De toename in ernstige ongunstige effecten is toe te schrijven aan de chirurgische procedures die in fase 3 studie MOR-004 nog niet waren toegestaan, maar in de MOR-005 extensiestudie wel.

4.5.1

Conclusie ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel na 120 weken behandelen kwam overeen met het veiligheidsprofiel na 24 weken behandelen. Ook na langdurig gebruik van elosulfase alfa zijn de meest voorkomende symptomen van infusiereacties braken, koorts en hoofdpijn. Deze bijwerkingen zijn doorgaans licht of matig van aard. T.o.v. 24 weken behandelen, verandert het risico op (ernstige) interventiegerelateerde

ongunstige effecten niet bij gebruik van 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa gedurende 120 weken. Voorbehandeling met antihistaminica kan de ernstige bijwerking anafylaxie niet altijd voorkomen (n=1). De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Dit is te verwachten aangezien ongunstige effecten op de lange termijn meestal in observationele studies worden onderzocht.

4.6 Eindconclusie therapeutisch waarde

Het behandeldoel bij toepassing van elosulfase alfa is vertraging van de ziekteprogressie van Morquio A patiënten.

Ondanks dat langdurige behandeling met elosulfase alfa achteruitgang in mobiliteit, uithoudingsvermogen en respiratoire functies lijkt tegen te gaan, bieden de resultaten van studie MOR-005 (niet gecontroleerde, open label studie) geen aanknopingspunten om het oordeel over elosulfase alfa op de gunstige effecten te wijzigen. Vanwege het ontbreken van een placebo-arm en in combinatie met de beperkte grootte van de effecten op de cruciale uitkomstmaten leidt dit tot het oordeel dat het geneesmiddel voor de *overall*-populatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarbij bieden de nieuwe gegevens uit de niet gecontroleerde, open-label MOR-005 extensiestudie geen nieuwe inzichten om te kunnen vaststellen voor welke patiënten, met welke kenmerken, dit geneesmiddel wel een therapeutische meerwaarde heeft.

Het veiligheidsprofiel na 120 weken behandelen kwam overeen met het veiligheidsprofiel na 24 weken behandelen. Ook na langdurig gebruik van elosulfase alfa zijn de meest voorkomende symptomen van infusiereacties braken, koorts en hoofdpijn. Deze bijwerkingen zijn doorgaans licht of matig van aard. T.o.v. 24 weken behandelen, verandert het risico op (ernstige) interventiegerelateerde ongunstige effecten niet bij gebruik van 2,0 mg/kg/week elosulfase alfa gedurende 120 weken. Voorbehandeling met antihistaminica kan de ernstige bijwerking anafylaxie niet altijd voorkomen (n=1).

GRADE maakt zichtbaar dat de kwaliteit van het bewijs voor de verschillende uitkomstmaten zeer laag is. Dit ondersteunt onze mening dat het vertrouwen in de gevonden gunstige effecten zeer beperkt is. Door dit zeer beperkte vertrouwen weten we nog steeds niet wat langdurige behandeling met elosulfase alfa voor de lange termijn betekent.

Dit alles overwegende is Zorginstituut Nederland op basis van de nieuwe gegevens tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van Morquio A syndroom elosulfase alfa niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Literatuur

1. EMA. EPAR elosulfase alfa (Vimizim). 2014;
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport elosulfase alfa (Vimizim). 2015;
3. Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016;119:131-43.
4. Hendriksz CJ, Berger KI, Parini R, et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:839-47.
5. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:979-90.
6. EMA. SmPC elosulfase alfa (Vimizim). 2014;
7. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013;109:54-61.
8. Harmatz PR, Mengel KE, Giugliani R, et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2015;114:186-94.
9. Jones SA, Bialer M, Parini R, et al. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatr Res* 2015;78:717-22.
10. Hendriksz CJ. Elosulfase alfa (BMN 110) for the treatment of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:1521-32.
11. Regier DS, Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet* 2016;9:67-74.
12. Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. 1993;
13. Clarke LA, Harmatz P, Fong EW. Implementing evidence-driven individualized treatment plans within Morquio A Syndrome. *Mol Genet Metab* 2016;117:217.
14. Kumar AB, Spacil Z, Ghomashchi F, et al. Fluorimetric assays for N-acetylgalactosamine-6-sulfatase and arylsulfatase B based on the natural substrates for confirmation of mucopolysaccharidoses types IVA and VI. *Clin Chim Acta* 2015;451:125-8.
15. Tomatsu S, Sawamoto K, Shimada T, et al. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome): effect and limitations. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015;3:1279-90.
16. Seyedhassani SM, Hashemi-Gorji F, Yavari M, et al. Novel missense mutation in the GALNS gene in an affected patient with severe form of mucopolysaccharidosis type IVA. *Clin Chim Acta* 2015;450:121-4.
17. Harmatz P. Enzyme Replacement Therapies and Immunogenicity in Lysosomal Storage Diseases: Is There a Pattern? *Clin Ther* 2015;37:2130-4.

Bijlage 1: Overzicht van geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiënt-kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
MOR-004 ⁵	Fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie Follow-up 24 weken	n = 177	≥ 5 jaar en 30 ≤ 6MWT ≤ 325 m op baseline	- Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/week; - Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/2 weken; - Placebo	6MWT, 3MSCT, urine KS concentratie, respiratoire functies (FEV ₁ , FVC en MVV), veiligheid
MOR-005 ^{3,4}	Open label extensiestudie met patiënten uit MOR-004 Follow-up 240 weken	N = 173	≥ 5 jaar en 30 ≤ 6MWT ≤ 325 m op baseline	- Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/week; - Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/2 weken Uiteindelijk worden beide groepen samengevoegd tot één grote groep elosulfase alfa 2,0 mg/kg/week.	6MWT, 3MSCT, urine KS concentratie, respiratoire functies (FEV ₁ , FVC en MVV), bijwerkingen (aantal en ernst) en biochemische 'markers' van ontsteking en bot en kraakbeen metabolisme.
MorCAP ^{7,8}	Longitudinale studie Follow-up 2 jaar	N = 353 (baseline) N = 184 (jaar 1) N = 78 (jaar 2) Subgroep als controlegroep voor MOR-005: N = 97 (jaar 1) N = 40 (jaar 2)	Geen beperking op leeftijd of baseline-afstand in 6MWT ≥ 5 jaar en 30 ≤ 6MWT ≤ 325 m op baseline	n.v.t.	6MWT, 3MSCT, respiratoire functies (FVC, MVV)

3MSCT: 3-minute stair climb test; **6MWT:** 6-minute walk test; **FEV₁:** forced expiratory volume in 1 s; **FVC:** forced vital capacity; **MVV:** maximum voluntary ventilation; **KS:** keratine sulfaat

Bijlage 2: Overzicht van geëxcludeerde studies

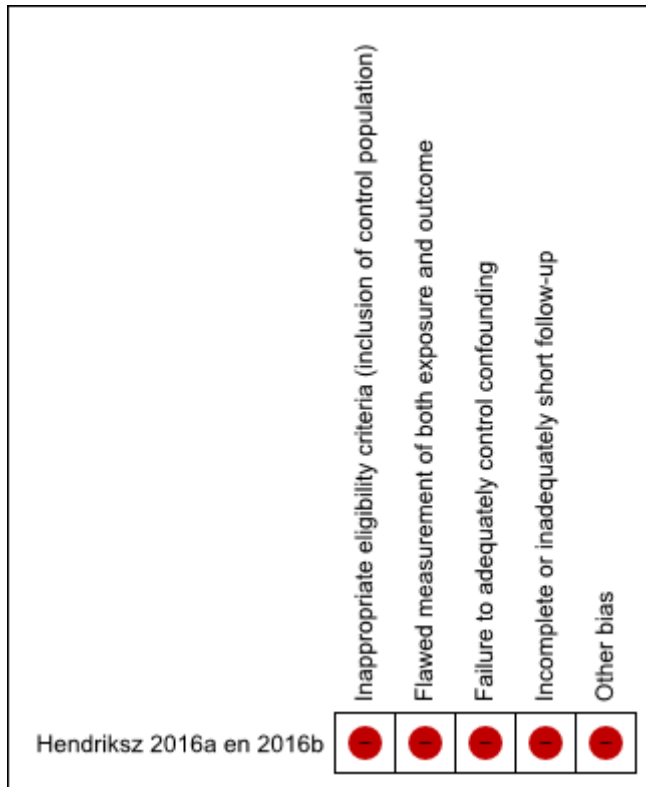
Eerste auteur (jaar van publicatie)	Reden van exclusie
Hendriksz (2016c) ¹⁰	Review
Regier (2016) ¹¹	Review
Regier (2013, geupdate in 2016) ¹²	Review
Clarke (2016) ¹³	Review
Jones (2015) ⁹	Fase II open-label studie bij kinderen <5 jaar (n=15), follow-up 52 weken.
Kumar (2015) ¹⁴	Onderzoek naar de effectiviteit van een screeningsinstrument om Morquio A bij zuigelingen aan te kunnen tonen.
Tomatsu (2015) ¹⁵	Expert opinion
Syedhassani (2015) ¹⁶	Casestudie
Harmatz (2015b) ¹⁷	Review

Bijlage 3a: Risk of Bias checklist voor observationele studies

De MOR-005 studie betreft een prospectief cohort-onderzoek met 1 behandelgroep (2 mg/kg/week elosulfase alfa). De resultaten van deze studie worden indirect vergeleken met resultaten van de MorCAP studie. Deze longitudinale studie bestudeert het natuurlijk beloop van het Morquio A syndroom.

Study limitations in observational studies	
Answer options: YES (high risk of bias) / NO (low risk of bias) / UNCLEAR	
Item	Explanation
1. Inappropriate eligibility criteria (inclusion of control population)	JA Er is geen controle-groep (placebo) toegevoegd. In plaats daarvan worden de resultaten van extensiestudie MOR-005 vergeleken met resultaten van een historisch patiënten cohort (MorCAP) waarbij is gekeken naar het natuurlijk beloop van het Morquio A syndroom, zonder behandeling.
2. Flawed measurement of both exposure and outcome	JA Niet alle patiënten zijn even lang behandeld met elosulfase alfa. De placebo-groep uit studie MOR-004 is gerandomiseerd over de 1 keer per week behandeling of de 1 keer per 2 weken behandeling. Vervolgens zijn patiënten die 1 keer per 2 weken behandeld werden overgezet op 1 keer per week behandelen. De meetmomenten t.o.v. baseline verschillen van patiënt tot patiënt in het historisch patiëntencohort (MorCAP) waar de resultaten uit extensiestudie MOR-005 mee vergeleken worden. Gemiddeld 64 weken voor jaar 1 en gemiddeld 107 weken voor jaar twee. Resultaten van deze tijdstippen worden vergeleken met de resultaten van week 72 en week 120 in de MOR-005 extensiestudie.
3. Failure to adequately control confounding	JA De onderzoekers hebben een subgroep uit de MorCAP studie genomen waarvan de baseline-karakteristieken overeen komen met de baseline-karakteristieken van de MOR-004/MOR-005 studie. Toch sluit dit confounding niet uit. Je wilt graag een controlegroep meenemen die wordt behandeld met placebo. Nu kan een eventueel placebo-effect er niet uitgefilterd worden. Bovendien is door het ontbreken van directvergelijkende onderzoeksarmen in beide onderzoeken niet duidelijk of eventueel andere confounders die normaal gesproken via randomisatie gelijkmatig over behandelgroepen verdeeld worden invloed hebben op het gevonden effect. Bovendien kan het grote aantal uitvallers in de MorCAP studie confounding introduceren.
4. Incomplete or inadequately short follow-up	JA De follow-up in de MOR-005 studie is goed. Er zijn geen mensen uitgevallen. 3 mensen die wel waren geïnccludeerd, hebben uiteindelijk geen elosulfase of placebo ontvangen. In de MorCAP studie wordt de follow-up in veel gevallen niet behaald. Vooral vanwege deelname aan <i>enzyme replacement therapy</i> (ERT, 123 uitvallers) (n=353 op baseline, N=184 op jaar 1 en N=78 op jaar 2 ◊ 275 uitvallers).
5. Other bias	JA Onduidelijke analyses.





Bijlage 3b: Risk of bias studie voor uitkomstmaten in studie MOR-005






Zie **bijlage 3a** voor de uitleg waarom het risico op bias in deze studie hoog is.

Bijlage 4: GRADE-beoordeling; kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

Vraagstelling: Moet elosulfase alfa (+beste ondersteunende zorg) vergeleken met niet behandelen (+beste ondersteunende zorg) toegepast worden bij patiënten met het Morquio-A syndroom ≥ 5 jaar? [Hendriksz, 2016a and 2016b]

Quality assessment							Impact	Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Langdurige verbetering van mobiliteit (follow-up 120 weken; gemeten met: 6MWT; Beter staat gelijk aan hogere waarden)									
1	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	very serious ^{b,c}	no serious inconsistency	serious indirectness ^d	no serious imprecision ^{e,j}	none	MorCAP-studie (natuurlijk beloop): Na 2 jaar leggen patiënten in deze studie 16,4 m (SE: 12,50) minder af in de 6MWT t.o.v. baseline. MOR-005-extensiestudie (2 mg/kg/week elosulfase alfa): Na 120 weken behandelen leggen deze patiënten 32,1 m (SE: 11,75) meer af in de 6MWT t.o.v. baseline. ANCOVA-analyse: Het verschil tussen de uitkomsten van de MorCAP-studie en de MOR-005-extensiestudie worden niet gerapporteerd. De p-waarde die bij deze analyse hoort is $p=0,0050$.	 VERY LOW	CRITICAL
Langdurige verbetering van mobiliteit en uithoudingsvermogen (follow-up 120 weken; gemeten met: 3MSCT; Beter staat gelijk aan hogere waarden)									
1	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	very serious ^{b,c,f}	no serious inconsistency	serious indirectness ^d	no serious imprecision ^{g,i}	none	MorCAP-studie (natuurlijk beloop): Na 2 jaar lopen patiënten in deze studie 1,1 trede per minuut (SE: 2,27) minder de trap op in de 3MSCT t.o.v. baseline. MOR-005-extensiestudie (2 mg/kg/week elosulfase alfa): Na 120 weken behandelen lopen deze patiënten 5,3 treden per minuut (SE: 2,10) meer de trap omhoog in de 3MSCT t.o.v. baseline. ANCOVA-analyse: Het verschil tussen de uitkomsten van de MorCAP-studie en de MOR-005-extensiestudie worden niet gerapporteerd. De p-waarde die bij deze analyse hoort is $p=0,0407$.	 VERY LOW	CRITICAL
Langdurige verbetering van uithoudingsvermogen: pulmonale functies (follow-up 120 weken; gemeten met: MVV longtest; Beter staat gelijk aan hogere waarden)									
1	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	very serious ^{a,b,c}	no serious inconsistency	serious indirectness ^{d,h}	no serious imprecision ^{g,i}	none	MorCAP-studie (natuurlijk beloop): Na 2 jaar gaan patiënten in deze studie met 5,2 L/min achteruit in MVV t.o.v. baseline. MOR-005-extensiestudie (2 mg/kg/week elosulfase alfa): Na 120 weken behandelen gaan patiënten in deze studie met 2,1 L/min vooruit in MVV t.o.v. baseline. ANCOVA-analyse: Het verschil tussen de uitkomsten van de MorCAP-studie en de MOR-005-extensiestudie worden niet gerapporteerd. De p-waarde die bij deze analyse hoort is $p=0,0127$.	 VERY LOW	CRITICAL
Langdurige verbetering van uithoudingsvermogen: pulmonale functies (follow-up 120 weken; gemeten met: FVC longtest; Beter staat gelijk aan hogere waarden)									
1	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	very serious ^{a,b,c}	no serious inconsistency	serious indirectness ^{d,h}	no serious imprecision ^{g,i}	none	MorCAP-studie (natuurlijk beloop): Na 2 jaar gaan patiënten in deze studie met 0,0299 L achteruit in FVC t.o.v. baseline. MOR-005-extensiestudie (2 mg/kg/week elosulfase alfa): Na 120 weken behandelen gaan patiënten in deze studie met 0,0827 L vooruit in FVC t.o.v. baseline. ANCOVA-analyse: Het verschil tussen de uitkomsten van de MorCAP-studie en de MOR-005-extensiestudie worden niet gerapporteerd. De p-waarde die bij deze analyse hoort is $p=0,0429$.	 VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							Impact	Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Langdurige verbetering van uithoudingsvermogen: pulmonale functies (follow-up 120 weken; gemeten met: FEV1 longtest; Beter staat gelijk aan hogere waarden)									
1	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	very serious ^{a,b,c}	no serious inconsistency	serious indirectness ^{d,h}	no serious imprecision ^{g,i}	none	MorCAP-studie (natuurlijk beloop): Na 2 jaar gaan patiënten in deze studie met 0,052 L achteruit in FEV1 t.o.v. baseline. MOR-005-extensiestudie (2 mg/kg/week elosulfase alfa): Na 120 weken behandelen gaan patiënten in deze studie met 0,06 L vooruit in FEV1 t.o.v. baseline. ANCOVA-analyse: Het verschil tussen de uitkomsten van de MorCAP-studie en de MOR-005-extensiestudie worden niet gerapporteerd. De p-waarde die bij deze analyse hoort is p=0,0339.	 VERY LOW	CRITICAL
Langdurige effecten op kwaliteit van leven (resultaten niet beschikbaar)									
							ONBEKEND		CRITICAL
Antropometrische parameters (resultaten niet beschikbaar)									
							ONBEKEND		IMPORTANT
Rolstoelafhankelijkheid (resultaten niet beschikbaar)									
							ONBEKEND		IMPORTANT
Interventiegerelateerde ongunstige effecten bij langdurig gebruik (follow-up 120 weken; patiënten met ten minste medicatiegerelateerd ongunstig effect)									
1	observationale studies Er is geen studie voorhanden waarmee een indirecte vergelijking te maken is	very serious ^{b,c}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious imprecision ^j	none	MorCAP-studie (natuurlijk beloop): Niet gemeten, want geen medicatie of placebo toegepast. MOR-005-extensiestudie (2 mg/kg/week elosulfase alfa): Na 120 weken behandelen hebben 43 patiënten (76,8%) een aan de interventie gerelateerde ongunstig effect gemeld.	 VERY LOW	CRITICAL
Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten bij langdurig gebruik (follow-up 120 weken; patiënten met ten minste medicatiegerelateerd ongunstig effect)									
1	observationale studies Er is geen studie voorhanden waarmee een indirecte vergelijking te maken is	very serious ^{b,k}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	MorCAP-studie (natuurlijk beloop): Niet gemeten, want geen medicatie of placebo toegepast. MOR-005-extensiestudie (2 mg/kg/week elosulfase alfa): Na 120 weken behandelen heeft geen een patiënt een aan de interventie gerelateerde ernstig ongunstig effect gemeld.	 VERY LOW	CRITICAL

3MSCT: 3-minute stair climb test; **6MWT:** 6-minute walk test; **FEV1:** forced expiratory volume in 1 s; **FVC:** forced vital capacity; **MVV:** maximum voluntary ventilation.

De voetnoten die bij de Grade-tabel horen zijn te vinden op de volgende pagina.

- a. Niet alle patiënten zijn even lang behandeld met elosulfase alfa. De placebo-groep uit studie MOR-004 is voor aanvang van extensiestudie MOR-005 ge-rerandomiseerd over de 1 keer per week elosulfase alfa-groep of de 1 keer per 2 weken elosulfase alfa-groep. Vervolgens zijn patiënten die 1 keer per 2 weken behandeld werden overgezet op 1 keer per week behandelen.
- b. In studie MOR-004 werd een relatief groot placebo-effect gevonden. Dit eventueel placebo-effect is er door de opzet van deze extensiestudie niet uit te filteren.
- c. In plaats van een direct-vergelijkende placebo-arm worden de resultaten uit extensiestudie MOR-005 vergeleken met een historisch patiënten cohort (MorCAP) waarbij is gekeken naar het natuurlijk beloop van het Morquio A syndroom. Dit heeft de volgende nadelen: A) Door het ontbreken van direct-vergelijkende onderzoeksarmen in beide onderzoeken is niet duidelijk of eventuele confounders die normaal gesproken via randomisatie gelijkmatig over behandelgroepen verdeeld worden invloed hebben op het gevonden effect; B) De MorCAP studie kent veel uitvallers. Dit kan confounding introduceren. De helft van de uitvallers werd veroorzaakt doordat patiënten uit de MorCAP studie gingen deelnemen aan klinische trials die de effectiviteit van enzyme replacement therapy onderzochten; C) De meetmomenten t.o.v. baseline verschillen van patiënt tot patiënt in de MorCAP studie. Dit was gemiddeld 64 weken voor jaar 1 en gemiddeld 107 weken voor jaar 2. Resultaten van deze tijdstippen worden vergeleken met de resultaten van week 72 en week 120 in de MOR-005 extensiestudie.
- d. Het betreft een indirecte vergelijking van twee studie-armen afkomstig uit twee observationele studies.
- e. Volgens expertpanel is MCID voor de 6MWT test ca. 15% van de baselinewaarde: dit is ca. 31 m voor de gemiddelde geïncludeerde patiënt. Het is niet duidelijk of dit effect behaald wordt als een eventueel placebo-effect van het gevonden elosulfase-alfa-effect afgetrokken wordt. Voor de onduidelijke analyse is al gecorrigeerd onder Risk of bias.
- f. De 3MSCT is een test om mobiliteit en uithoudingsvermogen te meten. De test is niet gevalideerd voor de toepassing bij Morquio A; de relatie met uitkomsten op de 6MWT is niet eenduidig. Daarom is er risico op vertekening van de resultaten die met de test zijn behaald.
- g. Het is niet duidelijk of dit effect behaald wordt als een eventueel placebo-effect van het gevonden elosulfase-alfa-effect afgetrokken wordt. Voor de onduidelijke analyse is al gecorrigeerd onder Risk of bias.
- h. Longfunctietesten als de MVV zijn een surrogaat uitkomstmaat voor de progressie van Morquio A.
- i. Omdat de patiënten in de MorCAP-studie (natuurlijk beloop) een verslechtering en patiënten in de MOR-005 extensiestudie (2,0 mg/kg/week elosulfase alfa) een verbetering laten zien t.o.v. baseline op de verschillende uitkomstmaten, downgraden we hier niet voor onnauwkeurigheid.
- j. In studie MOR-004 was er voor de uitkomstmaat 'interventie-gerelateerde ongunstige effecten' een overlap van de klinische relevantiegrens (RR 1,19 [0,916 – 1,537]). In studie MOR-005 ontbreekt de placebo-arm en is geen RR te berekenen. Aangezien het aantal interventie-gerelateerde ongunstige effecten ongeveer gelijk blijft na 120 weken behandelen t.o.v. 24 weken behandelen met elosulfase alfa, downgraden we hier voor imprecisie. We gaan er hierbij van uit dat het aantal interventie-gerelateerde ongunstige effecten in een placebo-arm ook niet zou zijn veranderd.
- k. Een controle-groep ontbreekt.