



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2023004477

Datum 13 december 2023
Betreft GVS-advies weesgeneesmiddel migalastat (Galafold®) voor de
behandeling van de ziekte van Fabry

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
K. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2023004477

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 1 mei 2023 (CIBG-23-05421) verzocht u het Zorginstituut om aan de hand van nieuw gepubliceerde onderzoeksresultaten een herbeoordeling van het weesgeneesmiddel migalastat (Galafold®) uit te voeren voor de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar met de ziekte van Fabry, die een behandelbare mutatie hebben en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) >30 ml/min/1,73 m². Hierbij ontvangt u ons pakketadvies dienaangaande.

Geregistreerde indicatie

Migalastat is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar met de ziekte van Fabry, die een behandelbare mutatie hebben en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) >30 ml/min/1,73 m².

Claim registratiehouder

Migalastat heeft voor de geregistreerde indicatie een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van enzymvervangende therapie (ERT) met agalsidase- α en - β .

GVS-advies

Het Zorginstituut adviseert u om migalastat niet op te nemen in het basispakket voor de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar met de ziekte van Fabry, die een behandelbare mutatie hebben en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) >30 ml/min/1,73 m². Migalastat voldoet volgens het Zorginstituut bij deze indicatie niet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk na eerste beoordeling (2017)

In 2017 adviseerde het Zorginstituut om migalastat niet op te nemen in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met een behandelbare mutatie bij de ziekte van Fabry en een eGFR van > 30 ml/min/1,73 m². Deze eerste beoordeling en dit advies berustten op de resultaten van de FACETS- en de ATTRACT-studies. In de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde FACETS-studie werd na 6 maanden het effect van migalastat vergeleken met placebo op o.a. de cruciale uitkomstmaten 'cardiale maten', 'cerebrovasculaire events', en 'pijn', alsmede de belangrijke uitkomst 'kwaliteit van leven'. In de gerandomiseerde, open-label overstapstudie (ATTRACT) werden na 18 maanden bij patiënten, die migalastat of ERT gebruikten, dezelfde uitkomsten beoordeeld. Het bewijs betreffende een vergelijkbaar effect van migalastat en ERT op de

bovenstaande cruciale uitkomstmaten was van zeer lage kwaliteit. De kwaliteit van het bewijs over een vergelijkbaar effect op de belangrijke uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' was laag. Ook het bewijs, dat migalastat een met ERT vergelijkbaar veiligheidsprofiel heeft, was van lage kwaliteit. Het Zorginstituut concludeerde op basis van de deze bevindingen dat er onvoldoende bewijs was om te kunnen vaststellen dat migalastat een gelijke waarde met ERT had. In tegenstelling tot de toediening van ERT via een infuus kan migalastat oraal worden toegediend. Dit is voor deze patiënten een belangrijk voordeel wat betreft gebruiksgemak. Het werd daarom wenselijk geacht om de therapeutische waarde van migalastat verder te onderzoeken.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
13 december 2023

Onze referentie
2023004477

Stand van de wetenschap en praktijk na herbeoordeling (2023)

Sinds de eerste beoordeling in 2017 is de indicatie van migalastat uitgebreid naar patiënten ouder dan 12 jaar. De voorliggende herbeoordeling is uitgevoerd met nieuwe data uit de 12 maanden, open-label extensiestudies (OLE) van de eerdergenoemde gerandomiseerde studies, respectievelijk OLE-FACETS en OLE-ATTRACT. In beide extensiestudies zijn patiënten doorbehandeld met migalastat; echter zonder controlegroep. Eindpunten waren o.a. verandering van de linkerventrikelmassa (LVMI) en verandering in nierfunctie (eGFR). Het eindpunt cerebrovasculaire events is in deze beoordeling niet meer als cruciaal beoordeeld. In OLE-ATTRACT is tevens een samengestelde maat voor cardiale, cerebrale en renale events meegenomen. Na 24 maanden was het gemiddelde verschil in LVMI in de FACETS populatie $-7,7$ g/m² (95% BI: $-15,4$; $-0,01$, $n = 27$). In de ATTRACT populatie was dit gemiddelde verschil na 30 maanden $-3,8$ g/m² (95% BI: $-8,9$; $1,3$). In OLE-ATTRACT waren er voor de samengestelde uitkomstmaat in totaal 32 events, waarvan 29 renaal en 3 cardiaal. Uit beide extensiestudies blijkt dat gebruik van migalastat de linkerventrikelmassa-index (LVMI) reduceert. Het is echter zeer onzeker of dit effect klinisch relevant is. Er zijn geen nieuwe data gepubliceerd voor kwaliteit van leven. Er is nog altijd onvoldoende bewijs dat gebruik van migalastat resulteert in een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven.

De extensiestudies geven ook geen additioneel bewijs over de vergelijkbaarheid van migalastat en ERT wat betreft ongunstige effecten. Het bewijs, dat migalastat een vergelijkbaar veiligheidsprofiel heeft vergeleken met ERT, was en blijft van lage kwaliteit.

Alles tezamen genomen is de kwaliteit van het beschikbare bewijs dermate laag, dat ook nu voor migalastat geen therapeutisch gelijke waarde kan worden vastgesteld ten opzichte van ERT. Het Zorginstituut concludeert op basis van de voorliggende, nieuwe data dat migalastat niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten ouder dan 12 jaar die een behandelbare mutatie hebben van de ziekte van Fabry en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) >30 ml/min/1,73 m².

Passende Zorg

Migalastat is voor de voorliggende indicatie geen bewezen effectieve zorg en daarmee geen passende zorg. Voor weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* die (nog) niet voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' vanwege onvoldoende bewijs bestaat de regeling

Voorwaardelijke Toelating (VT).¹ Migalastat voldoet in principe aan de criteria voor deze regeling voor een kleine subgroep aan patiënten, die niet behandeld kunnen worden met ERT (antistofvorming, anafylaxe) en daarmee geen andere behandelopties hebben. Omdat dit volgens de beroepsgroep in Nederland waarschijnlijk slechts 2 patiënten betreft, betwijfelt het Zorginstituut echter in hoeverre dit doelmatig is. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om dit met de beroepsgroep te bespreken, en wacht de uitkomst daarvan af.

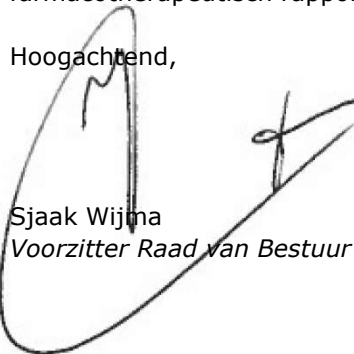
Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
13 december 2023

Onze referentie
2023004477

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het farmacotherapeutisch rapport is als bijlage toegevoegd.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sjaak Wijna', written over a large, light-colored oval scribble.

Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur

¹ Procedure voor het starten van een voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen conditionals exceptionals (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport migalastat
(Galafold®) bij de behandeling van patiënten
vanaf 12 jaar met de ziekte van Fabry;
herbeoordeling

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

Datum 5 december 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022036462
Volgnummer	2023017504
	Contactpersoon: mr. drs. K. Watson, MD
	Plaatsvervangend secretaris WAR-CG
	Email: KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. Scheffers mw. F.Z. Tarrahi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1	Inleiding 9
1.1	Migalastat (Galafold®) 9
1.2	Achtergronden 10
2	Eerste beoordeling migalastat 13
3	Methode systematisch literatuuronderzoek 17
3.1	Vraagstelling 17
3.2	Zoekstrategie 19
3.3	Selectiecriteria 19
4	Resultaten 21
4.1	Resultaten literatuursearch 21
4.2	Kenmerken geïncludeerde studies 23
4.3	Gunstige effecten interventie 25
4.4	Ongunstige effecten 27
4.5	Ervaring 31
4.6	Toepasbaarheid 31
4.7	Gebruiksgemak 32
5	Eindbeoordeling 33
5.1	Bespreking relevante aspecten 33
5.2	Eindconclusie 34
6	Advies FK 35
6.1	Nieuw advies 35
7	Bijlagen 37
7.1	Bijlage 1: Zoekstrategie 37
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 38
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 40
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41
	Bijlage 5: Baselinetabellen 42
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 44
	Bijlage 7: GRADE evidenceprofiel 46
7.2	Literatuur 47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMR	Cardiale magnetische resonantie
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment reports
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions Questionnaire
ERT	Enzyme replacement therapy
ESRD	End stage renal disease
FU	Follow up
Gb3	Globotriaosylceramide
GLA	α -galactosidase A
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
LVH	Linkerventrikelhypertrofie
LVMi	Linkerventrikelmassaindex
LysoGb3	Globotriaosylsphingosine
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MI	Myocardinfarct
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SF-36	Short Form Health Survey
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TIA	Transient ischemic attack

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke herbeoordeling van de waarde van migalastat (Galafold®) bij de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar met een behandelbare mutatie bij de ziekte van Fabry. Migalastat is daarbij vergeleken met enzymvervangende therapie (ERT) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Migalastat voor de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar met een behandelbare mutatie bij de ziekte van Fabry en een eGFR van > 30 ml/min/1,73 m² is sinds de eerste beoordeling door het Zorginstituut in 2017 verder onderzocht in twee open-labelextensiestudies, OLE-FACETS en OLE-ATTRACT. Uit beide studies blijkt dat migalastat de linkerventrikelmassa-index (LVMI) reduceert. Het is zeer onzeker of dit effect klinisch relevant is. Er zijn geen nieuwe data gepubliceerd voor de kwaliteit van leven en cerebrovasculaire *events*. De data uit de eerste beoordeling zijn het meest recent voor deze uitkomsten. In de vorige beoordeling bleken er te weinig aanwijzingen zijn dat migalastat resulteert in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven en cerebrovasculaire *events*.

Vergeleken met ERT is het effect van migalastat onzeker. Er zijn geen direct vergelijkende studies gepubliceerd sinds de eerste beoordeling en een indirecte vergelijking kan op basis van de geïnccludeerde enkelarmige studies met migalastat niet uitgevoerd worden.

Het veiligheidsprofiel van migalastat is weinig veranderd sinds de initiële beoordeling van migalastat uit 2017. Daarbij werd op grond van de rechtstreeks vergelijkende studies met migalastat geconcludeerd dat er bewijs van lage kwaliteit was dat migalastat en ERT vergelijkbaar zijn met betrekking tot ernstige ongunstige effecten. De open-labelextensiestudies geven geen additioneel bewijs over de vergelijkbaarheid van migalastat en ERT wat betreft ongunstige effecten.

Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de voorliggende data dat migalastat niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten vanaf 12 jaar die een behandelbare mutatie hebben van de ziekte van Fabry. De kwaliteit van het nu beschikbare bewijs is dermate laag dat er geen therapeutisch gelijke waarde kan worden geconstateerd voor migalastat ten opzichte van ERT.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 6 november 2023.

1 Inleiding

Op basis van nieuwe onderzoeksgegevens heeft de registratiehouder gevraagd om een herbeoordeling van migalastat. Het Zorginstituut beoordeelt in dit kader nu opnieuw of migalastat (Galafold®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) kan worden opgenomen. In 2017 was dat niet mogelijk, omdat het Zorginstituut concludeerde dat migalastat een 'therapeutische minderwaarde' heeft vergeleken met enzymvervangende therapie (ERT). Nu wordt niet meer een 'therapeutische minderwaarde' vastgesteld, maar in hoeverre een geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP).

1.1 Migalastat (Galafold®)

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de therapeutische waarde van migalastat bij de ziekte van Fabry t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Migalastat (Galafold®); capsule, 150 mg migalastathydrochloride, overeenkomend met 123 mg migalastat</i>
<i>Geregistreerde indicatie^[1]:</i> Migalastat is geïndiceerd voor langdurige behandeling van volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α -galactosidase A-deficiëntie), die een behandelbare mutatie hebben.
<i>Claim van de registratiehouder:</i> De registratiehouder stelt dat migalastat therapeutisch gelijkwaardig is ten opzichte van enzymvervangende therapie (ERT) bij patiënten van 12 jaar en ouder met de ziekte van Fabry en een behandelbare mutatie, en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) >30 ml/min/1,73 m ² .
<i>Doseringsadvies^[1]:</i> Het aanbevolen doseringsschema is 123 mg migalastat (1 capsule) eenmaal om de andere dag op hetzelfde tijdstip van de dag.
<i>Samenstelling^[1]:</i> Migalastathydrochloride, equivalent aan 123 mg migalastat
<i>Werkingsmechanisme:</i> Bepaalde α -galactosidase A (GLA) genmutaties kunnen leiden tot de productie van abnormaal gevouwen en instabiele mutantvormen van het enzym. Migalastat is een farmacologische chaperonne die is bedoeld om selectief en reversibel met hoge affiniteit te binden aan de actieve plaatsen van bepaalde mutantvormen van GLA, de genotypen die behandelbare mutaties worden genoemd. De binding aan migalastat stabiliseert deze mutantvormen van GLA in het endoplasmatisch reticulum en faciliteert dat ze op de juiste wijze worden getransporteerd naar lysosomen. Eenmaal in de lysosomen wordt de GLA-activiteit door dissociatie van migalastat hersteld; dit leidt tot katabolisme van globotriaosylceramide (Gb3) en verwante substraten. ^[1]
<i>Bijzonderheden:</i> Migalastat is een weesgeneesmiddel. Per mei 2022 zijn er 1387 mutaties als ontvankelijk (=behandelbaar) gecategoriseerd. 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. ^[1] Naar schatting leiden 35% tot 50% van alle GLA-mutaties tot een enzym met enige in-vitro gevoeligheid voor migalastat. ^[2] Dit correleert echter niet altijd met in-vivo gevoeligheid. ^[3] Daarom zijn regelmatige controlebehandelingen noodzakelijk.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

De ziekte van Fabry is een progressieve X-gebonden lysosomale stapelingsziekte die bij mannen en vrouwen kan voorkomen. Mutaties in het GLA-gen die de ziekte van Fabry veroorzaken, leiden tot een deficiëntie van het lysosomale enzym α -galactosidase A (GLA), dat nodig is voor het metabolisme van glycosfingolipiden-substraten, waaronder globotriaosylceramide (Gb3) en diens gedeacyleerde vorm, globotriaosylsphingosine (lysoGb3). Verminderde GLA-activiteit gaat gepaard met progressieve ophoping van substraat in daarvoor gevoelige organen en weefsels, wat tot de morbiditeit en mortaliteit leidt die met de ziekte van Fabry geassocieerd wordt. ^[1]

De manifestatie van de aandoening verschilt door het X-gebonden karakter bij mannen en vrouwen. 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 enig functioneel enzym is naast slecht werkend enzym. ^[4]

1.2.2 Symptomen en ernst

De ernst en de aanwezigheid van symptomen bij de ziekte van Fabry variëren sterk. Klachten die over het algemeen het meest voorkomen zijn hartproblemen, beroerte, nierproblemen, vermoeidheid en extreme vermoeidheid (ook bij geringe lichamelijke inspanning).^[5]

Bij het klassieke fenotype in mannen zijn er karakteristieke symptomen aanwezig zoals cornea verticillata, angiokeratomen of acroparesthesieën. Bij dit fenotype treden vanaf het 40^e levensjaar langetermijncomplicaties op zoals nierfalen, hartproblemen en beroertes. De eerste symptomen zijn al in de kindertijd aanwezig. Deze bestaan vaak uit (intense, ondraaglijke, brandende) pijn aanvallen, vooral in de handen en voeten (acroparesthesieën).^[5] Bij vrouwen met het klassieke fenotype zijn vaak geen karakteristieke symptomen aanwezig. Tevens is de mate waarin complicaties optreden veel meer variabel bij vrouwen. Gemiddeld ligt de leeftijd waarbij de complicaties zich voordoen 10 jaar later vergeleken met mannen met het klassieke fenotype.^[6]

Bij het niet-klassieke fenotype treden complicaties vaak ook later op of blijven complicaties zelfs uit. Bij patiënten uit de groepen, die complicaties ontwikkelen, is het hart het orgaan dat het meest frequent is aangedaan.^[7] Typerende symptomen zijn hypertrofische cardiomyopathie, linkerventrikelhypertrofie (LVH) en myocardinfarct (MI).^[8] De nieren zijn bij deze patiëntengroepen vaak niet aangedaan en wittestofafwijkingen in de hersenen treden in wisselende mate op. ^[9]

Er is onderzoek gedaan naar prognostische markers voor de ziekte van Fabry. Plasma- en urinespiegels van Gb3 correleren niet volledig met de ernst van klinische verschijnselen. Onderzoek uit 2010 beschrijft lysoGb3 als een nieuwe kandidaat-biomarker. In plasma is lysoGb3 altijd verhoogd bij klassieke mannen. Het is het laagst bij niet-klassieke vrouwen. Het is ongeveer gelijk bij niet-klassieke mannen en klassieke vrouwen. Plasma-lysoGb3 is gemiddeld hoger bij mannelijke dan bij vrouwelijke patiënten. Geen daling is een aanwijzing dat er geen therapeutische respons is op ERT. Echter, omgekeerd kan een daling van plasma-lysoGb3 ook gepaard gaan met ziekteprogressie.^[4]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

De ziekte van Fabry komt voor in verschillende werelddelen, maar is zeldzaam. De

wereldwijde geboorteprevalentie wordt geschat tussen 1:40,000 en 1:117,000. Screeningsstudies bij hoogrisico-populaties en pasgeborenen vonden veel hogere prevalenties van verlaagde α -Gal A activiteit, GLA mutaties of GLA varianten van onbekende betekenis. ^[10] De geboorteprevalentie in Nederland wordt geschat op 0,21 per 100,000.^[5, 11] Op dit moment worden er in Nederland ongeveer 100 patiënten met de ziekte van Fabry behandeld met enzymvervangende therapie. ^[12]

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Behandeling bestaat enerzijds uit ondersteunende therapie (voor pijn, gastro-intestinale symptomen, gehoorverlies, verstoorde nierfunctie, cardiologische problemen), risicoverlagende geneesmiddelen tegen herseninfarct, psychologische ondersteuning, enzovoorts. Anderzijds worden patiënten behandeld met enzymvervangende therapie (*enzyme replacement therapy*, ERT). Twee geneesmiddelen zijn beschikbaar als ERT, agalsidase α en β . Agalsidase α en β zijn respectievelijk voor patiënten vanaf 7 en 8 jaar geïndiceerd. Beide middelen worden als infuus toegediend. Thuisbehandeling is vaak mogelijk. ^[13, 14] Het CVZ (de voorloper van Zorginstituut Nederland) concludeerde in 2012, dat ERT een meerwaarde heeft boven alleen symptomatische behandeling, aangezien het mogelijk de achteruitgang van nierfunctie enigszins vertraagt en mogelijk de kwaliteit van leven licht verbetert. Er waren onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit tussen agalsidase α en β . ^[15] Volgens het meest recente behandelprotocol van het Expertisecentrum voor de behandeling van de ziekte van Fabry bestaat een lichte voorkeur voor agalsidase β boven agalsidase α , aangezien agalsidase β een robuustere reductie van de biomarker plasma-lysoGb3 veroorzaakt, en een potentieel beter effect laat zien op cardiale hypertrofie en het voorkomen van complicaties. ^[16]

2 Eerste beoordeling migalastat

Bij de eerste beoordeling van migalastat in 2017 concludeerde het Zorginstituut dat migalastat niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Tabel 1 geeft een samenvatting van het daaraan ten grondslag liggende farmacotherapeutisch rapport. De uitgebreide verslaglegging en de originele bronvermelding zijn terug te vinden in het originele rapport. ^[4]

Tabel 1. Beschrijving eerste beoordeling migalastat (2017).

<i>Item</i>	<i>Beschrijving</i>
PICO	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 enzymvervangende therapie?
Relevante uitkomstmaten ¹	<p>Cruciale uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Een of meer cardiale maten. Dit wordt beschouwd aan de hand van cardiale massaverandering gemeten als LVMI. Een of meer maten voor neurologische stoornis (o.a. pijn, herseninfarct). Ernstige bijwerkingen. <p>Belangrijke uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kwaliteit van leven. <p>Overige uitkomstmaten</p> <ul style="list-style-type: none"> Een of meer maten van nierfunctie. Plasma-lysoGb3. Andere surrogaateindpunten mits in lijn met de EMA-voorwaarden.
Selectiecriteria literatuur	<p>De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergelijkende klinische onderzoeken naar de effectiviteit van migalastat bij volwassenen met de ziekte van Fabry. Prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken zullen meegenomen worden als ondersteunend bewijs voor 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 het CVZ (2011). Studies die samengevat zijn in recente systematische reviews worden meegenomen, ongeacht publicatiedatum, als zij aanvullend zijn aan de herbeoordeling. Prospectieve 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.

	<p>Exclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Case reports • Conferentie-abstracts • Studies die verschillende doseringen of soorten ERT vergelijken • Niet-vergelijkende studies die zich beperken tot één soort ERT
<p>Overzicht geïnccludeerde studies</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Open-label, gerandomiseerde overstapstudie bij patiënten op ERT, migalastat vs ERT, 18 maanden (AT1001-12, ATTRACT) • Gerandomiseerde dubbelblinde studie migalastat vs placebo, 6 maanden (AT1001-11, FACETS) en extensie • Cochrane review ERT (El Dib 2016) • ERT versus placebo (Banikazemi 2007) voor cerebrovasculaire <i>events</i> • ERT versus placebo (Schiffmann 2001) voor pijn • ERT versus placebo (Eng 2001) voor Gb3-inclusies
<p>Effect migalastat</p>	<p><u>Cardiale maten</u> Het rechtstreekse bewijs over een vergelijkbaar effect van migalastat en ERT op cardiale massa is van zeer lage kwaliteit. Kortdurend placebogecontroleerd onderzoek met migalastat 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.</p> <p><u>Cerebrovasculaire <i>events</i> (TIA, herseninfarct)</u> Rechtstreeks vergelijkend onderzoek wijst op een vergelijkbare uitkomst met migalastat en ERT op cerebrovasculaire <i>events</i> (bewijs van zeer lage kwaliteit). Kortdurend placebogecontroleerd onderzoek liet geen numeriek effect zien van migalastat (NB geen <i>events</i> in beide studiearmen) terwijl een iets langer durend, placebogecontroleerd onderzoek met ERT een numeriek gunstig effect liet zien van ERT. Langere termijn observationele studies illustreren dat cerebrovasculaire <i>events</i> zich voordoen onder beide behandelingen maar geven geen informatie over vergelijkbaarheid.</p> <p><u>Pijn</u> 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.</p> <p><u>Kwaliteit van leven</u> Rechtstreeks vergelijkend onderzoek wijst op een vergelijkbare uitkomst met migalastat en ERT op kwaliteit van leven (bewijs van lage kwaliteit). Kortdurend placebogecontroleerd onderzoek</p>

	<p>gaf geen aanwijzingen voor een effect van migalastat. Een case series met ERT wijst op een mogelijk effect van ERT op tenminste een deelgebied van kwaliteit van leven.</p> <p><u>Veiligheid</u> Er is gedeeltelijke overlap tussen de aard van de bijwerkingen van migalastat en van 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.)</p> <p>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. Hierbij gaf geen van deze bijwerking aanleiding 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 bij het optreden van ernstige bijwerkingen met name anafylactische reacties gemeld.</p>
Eindconclusie	<p>De eindconclusie luidt dat migalastat t.o.v. ERT niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk 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.</p>

1. Geraadpleegde bronnen m.b.t. uitkomstmaten zijn de herbeoordeling van ERT in 2012 door CVZ, een Cochrane review over ERT uit 2016, een EMA-richtlijn over trials bij kleine populaties, de artikelen die al geciteerd zijn in het kader van de achtergrondinformatie en expert opinie van een behandelaar uit het Amsterdam Lysosome Center 'Sphinx' (AMC).^[4]

3 Methode systematisch literatuuronderzoek

3.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van migalastat (Galafold®) vergeleken met ERT bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met de ziekte van Fabry, die een behandelbare mutatie hebben?

3.1.1 PICO

Tabel 2. PICO

Patiëntenpopulatie	Patiënten met de ziekte van Fabry van 12 jaar en ouder, met een ontvankelijke mutatie volgens de GLP-HEK-assay en een eGFR > 30 ml/min/1,73 m ² . De diagnose is gesteld conform de meest recente criteria en patiënten voldoen aan de meest recente criteria voor starten van causale behandeling (d.w.z. ERT). Tenslotte betreft de patiëntenpopulatie zowel ERT-naïeve patiënten als patiënten die eerder met ERT behandeld zijn.
Interventie	Migalastat
Controle-interventie	ERT
Cruciale uitkomsten	<p><u>Gunstige effecten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwaliteit van leven • Maat voor cardiale complicaties <p><u>Ongunstige effecten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten • Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	In de eerste beoordeling van migalastat (2017) heeft het Zorginstituut een follow-upduur van 6 maanden aangehouden in verband met de kortste follow-upduur van de studies van ERT. Omdat zowel ERT als migalastat inmiddels al een aantal jaren op de markt zijn, is het redelijk om een minimale follow-upduur van 12 maanden aan te houden. Een langere follow-up is in het kader van de uitkomstmaten gewenst.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend-onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat het uitvoeren van een gerandomiseerde klinische studie (RCT) wenselijk en haalbaar is. Blinding van de patiënten en de behandelaars is bij een vergelijkende studie tussen migalastat en ERT niet mogelijk, gezien de verschillen in toedieningsroute en -frequentie. Daarom volstaat een open-labelstudie.

3.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Cruciale uitkomstmaten

Cardiale uitkomsten

Cardiale complicaties, in de vorm van aritmieën en hartfalen, zijn de meest voorkomende complicaties bij alle Fabry-patiëntengroepen. Bij mannen met de ziekte van Fabry neemt eerst de myocardiale massa toe (ontwikkeling linkerventrikelhypertrofie), wordt tegelijkertijd het linkerventrikel stijver (diastolische dysfunctie) en treedt er uiteindelijk fibrosevorming op. Ook zorgen veranderingen in het geleidingsweefsel en de fibrosevorming voor een verhoogd risico op ernstige hartritme stoornissen. In vrouwen met klassieke ziekte kan de hypertrofie afwezig zijn en kunnen alle bovengenoemde processen desondanks optreden in een linkerventrikel van normale omvang. ^[17]

Een combinatie van cardiale beeldvorming, laboratoriumbepalingen en echocardiografie kunnen worden ingezet om deze progressieve afwijkingen in kaart te brengen. Voor het observeren van ziekteprogressie en het evalueren van een behandelingseffect is het bijhouden van de LVMI middels cardiale magnetische resonantie (CMR) echter de gouden standaard. ^[17] ^[18] Hierbij dient wel de kanttekening gemaakt te worden dat deze maat mogelijk niet het effect van migalastat aantoont bij vrouwen met het klassieke fenotype.

Klinische relevantiegrens: Voor deze uitkomstmaat is er bij de ziekte van Fabry geen klinische relevantiegrens gevonden in de literatuur.

Kwaliteit van leven

Het fenotype van de ziekte van Fabry is zeer heterogeen. Patiënten kunnen in meer of mindere mate last hebben van cardiale, neurologische en/of renale complicaties. De kwaliteit van leven is dientengevolge lager bij patiënten met de ziekte van Fabry, en wordt verder beïnvloed door overige aanwezige symptomen, waaronder gehoorverlies, gastro-intestinale symptomen, fysieke inactiviteit en vermoeidheid. De kwaliteit van leven kan bij de ziekte van Fabry middels de Short Form Health Survey (SF-36) of de EuroQoL 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D) gemeten worden. ^[17]

Klinische relevantiegrens: Voor deze uitkomstmaat is er bij de ziekte van Fabry geen klinische relevantiegrens gevonden in de literatuur.

Overige uitkomsten

Aanvullend aan de cruciale uitkomstmaten kunnen overige uitkomstmaten meegenomen worden in de beoordeling. De ziekte van Fabry kan leiden tot nefropathie. Dit manifesteert zich echter alleen in het klassieke en het renale fenotype. Binnen deze fenotypen zijn er daarnaast grote verschillen in de mate van aanwezigheid. Het doel van behandeling bij nefropathie is het behouden van de nierfunctie, gemeten middels de eGFR. De nierfunctie wordt als behouden beschouwd wanneer de afname van de eGFR $\leq 1-3$ mL/min/1,73m² per jaar bedraagt. ^[17]

Ten slotte worden metabolische biomarkers in urine en plasma gemonitord bij de ziekte van Fabry. Deze biomarkers geven een indicatie van de mate van GL-stapeling. De aanwezigheid van biomarkers wordt sterk beïnvloed door het geslacht en fenotype van de patiënt. Hierbij geldt dat het bepalen van de plasma-lysoGb3-waarde gevoeliger is dan het bepalen van plasma-Gb3. ^[17]

Als er geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen 'minimaal klinisch relevante verschillen' (MCID's) zijn, kunnen de volgende waarden

als uitgangspunt genomen worden: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR en HR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect. Ook hiervan kan beargumenteerd afgeweken worden. ^[19]

3.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in mei 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over migalastat en ERT bij ziekte van Fabry. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

3.3 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 volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Vergelijkende klinische onderzoeken naar de effectiviteit van migalastat bij volwassenen en adolescenten 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. Studies die samengevat zijn in recente systematische reviews worden meegenomen, ongeacht publicatiedatum, als zij aanvullend zijn aan de herbeoordeling.
- Vergelijkende systematische literatuuronderzoeken en meta-analyses naar de effectiviteit van migalastat vergeleken met ERT bij volwassenen en adolescenten met de ziekte van Fabry.
- Omdat migalastat ook in 2017 beoordeeld is door het Zorginstituut, worden referenties vanaf 2017 meegenomen.

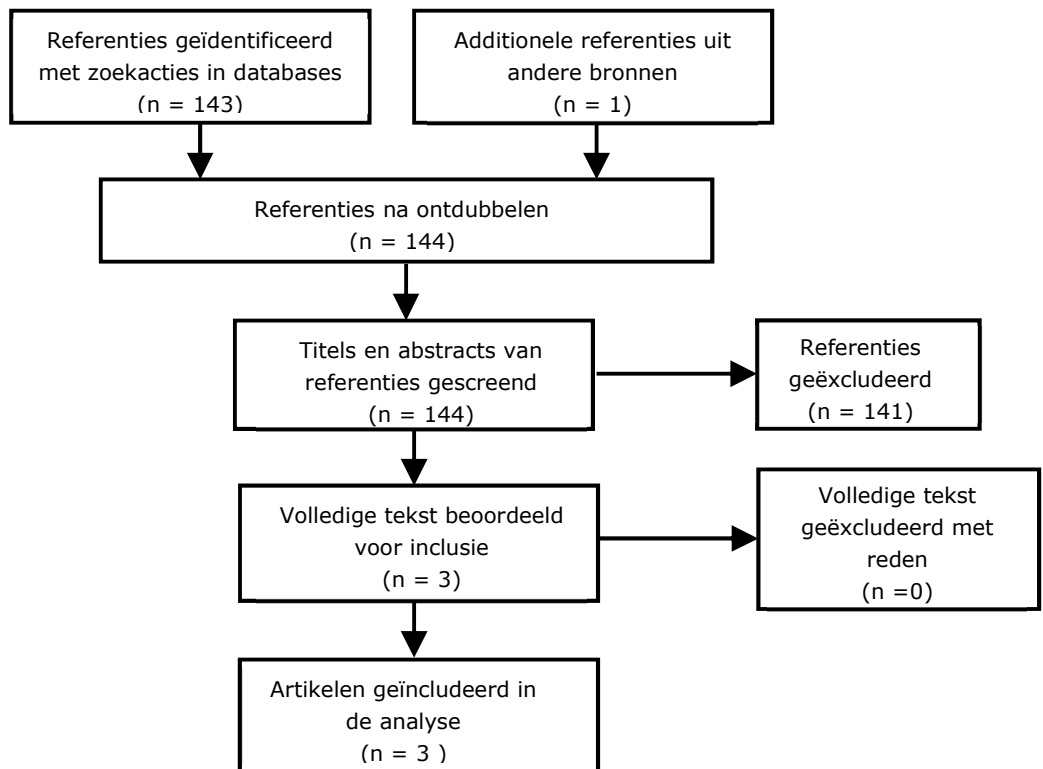
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Conferentie-abstracts
- Case reports

4 Resultaten

4.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 144 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



Zoals uit de PRISMA-flowchart blijkt, is er slechts beperkt onderzoek gepubliceerd naar de effecten van migalastat bij de ziekte van Fabry. De onderstaande afbeelding uit de literatuurreview van Bichet et al. geeft overzichtelijk weer welke onderzoeken tot nu toe zijn uitgevoerd. ^[20]

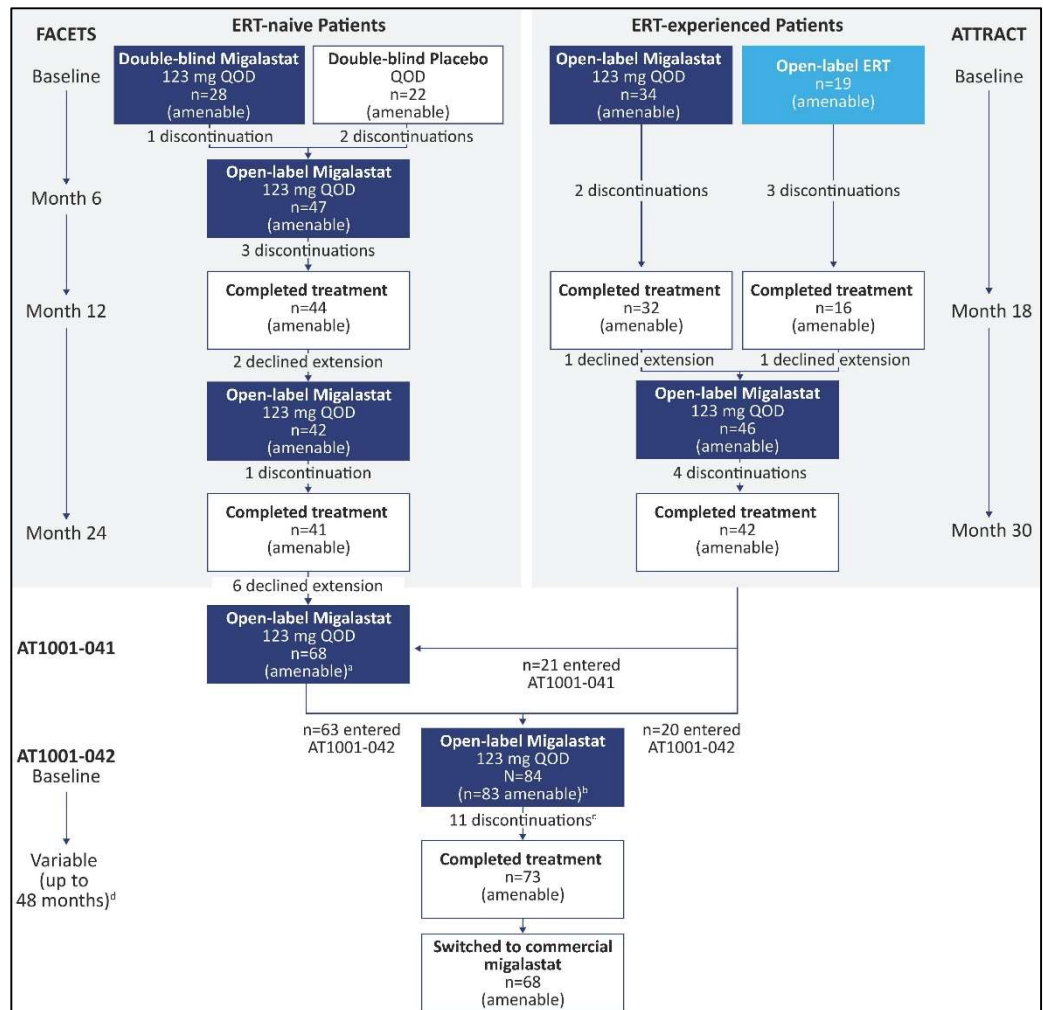


Fig. 1: Overzicht klinische studies naar het effect van migalastat bij de ziekte van Fabry. [20]

De FACETS- en ATTRACT-studies zijn in de eerste beoordeling van migalastat geïncorporeerd. De extensies van beide klinische studies waren ten tijde van de eerste beoordeling niet voltooid. Deze zijn inmiddels wel voltooid. De studie AT1001-041 is om administratieve redenen vroegtijdig gestaakt. De resultaten hiervan zijn niet gepubliceerd. Wel zijn ze kort omschreven in de SmPC. AT1001-042 is een langdurige enkelarmige open-labelstudie om de langetermijneffecten van migalastat te onderzoeken. De resultaten voor LVMi uit deze studie zijn kort beschreven in de SmPC. De resultaten voor de nierfunctie en lysoGb3 zijn beschreven in afzonderlijke artikelen. [21, 20, 1]

Samenvattend zijn er 3 studies geïncorporeerd bij de huidige beoordeling:

- Open-label extensiestudie volgend op de fase III FACETS-studie (maand 12 – 24).
- Open-label extensiestudie volgend op de fase III ATTRACT-studie (maand 18 – 30).
- Open-label fase IIIb-studie voor het beoordelen van de effectiviteit van migalastat in een pediatrische populatie. De studiebeschrijving en -resultaten zijn afkomstig uit de EPAR. Deze studie wordt beschreven in de sectie 3.3.1.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2, de geëxcludeerde studies in Bijlage 3, en de geïncorporeerde richtlijnen en overige bronnen in Bijlage 4.

4.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Open-labelextensiestudie volgend op de placebogecontroleerde fase III FACETS-studie^[22]

Studie-opzet open-label extensie volgend op FACETS (OLE-FACETS)

De FACETS-extensiestudie is een open-labelstudie volgend op de FACETS-studie. FACETS is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie die in de eerste beoordeling van migalastat door het Zorginstituut is meegenomen. Patiënten met een behandelbare mutatie stroomden door naar de open-labelextensiestudie waarbij zij gedurende 12 maanden 150 mg migalastat eenmaal per 2 dagen gebruikten.

Patiënten werden hierbij primair ingedeeld op basis van het 'klassieke' of het 'overige' fenotype. De groep met het klassieke fenotype bestond uit mannen met een behandelbare mutatie die een resterende α - Gal A-activiteit hadden van <3% en meerdere aangedane orgaansystemen. De groep met het overige fenotype bestond uit mannen die niet voldeden aan de criteria voor het klassieke fenotype en verder uit alle vrouwen.

Analyses OLE-FACETS

Data werden weergegeven per subgroep ongeacht eerdere allocatie in de interventie- of placebogroep tijdens de FACETS-studie. De data uit FACETS en OLE-FACETS werden gepoold. De uitkomstmaten waren zodoende uitgedrukt als een verschil tussen de uitgangssituatie en de laatste meting op t=24 maanden. Het verschil in nierfunctie werd vastgesteld volgens de berekening van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (eGFR_{CKD-EPI}). Het verschil in LVMi werd berekend op basis van 2D- of M-Mode echocardiogrammen. Plasma-lysoGb3-hoeveelheden werden tevens bepaald. Diarreesymptomen werden gemeten aan de hand van de Gastrointestinal Symptoms Rating Scale - diarrhea subscale (GSRS-D). Respons werd hierbij gedefinieerd als een reductie van $\geq 0,33$.

In totaal zijn 50 patiënten geïncludeerd in de analyse, waarvan 14 het klassieke fenotype hadden; 36 patiënten werden ingedeeld bij het overige fenotype. Alleen de baselinekarakteristieken van de patiënten met het klassieke fenotype zijn beschreven in de extensie. Omdat de patiënten in de OLE zijn ingestroomd vanuit de eerdere FACETS studie, worden de baseline karakteristieken weergegeven zoals deze in FACETS beschreven zijn.

Studie-opzet FACETS

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 (agalsidase- α of - β), GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² en urine Gb3 ≥ 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). Patiënten zijn met blokrandomisatie 1:1 gerandomiseerd 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 daaropvolgende 6 maanden konden alle patiënten open-label migalastat gebruiken (zonder dat de blindering van de eerste fase werd opgeheven).^[23]

Open-labelextensiestudie volgend op de gerandomiseerde fase III ATTRACT-studie^[24]

Studie-opzet open-labelextensie volgend op ATTRACT (OLE-ATTRACT)

Patiënten uit de gerandomiseerde fase III ATTRACT-studie kregen de mogelijkheid

om door te stromen naar de OLES. Patiënten kregen 150mg migalastat eenmaal per twee dagen, voor 12 maanden.

Analyses OLE-ATTRACT

Patiënten werden ingedeeld in twee groepen. Groep 1 (MM) betrof patiënten die tijdens ATTRACT migalastat toegediend kregen. Groep 2 (EM) betrof patiënten die tijdens ATTRACT behandeld werden met ERT. Data uit ATTRACT en OLE-ATTRACT zijn gepoold voor beide patiëntgroepen. Het verschil in de nierfunctie werd vastgesteld volgens de berekening van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (eGFR_{CKD-EPI}). Echocardiografie werd onder andere ingezet voor het bepalen van de LVMi en de linkerventrieklejectiefractie (LVEF). Het aantal patiënten dat een vooraf gedefinieerde renale, cardiale of cerebrovasculaire *event* meemaakte, werd allen verzameld onder één samengestelde uitkomstmaat. Tabel 3 geeft een overzicht van de beschrijving van de vooraf gedefinieerde gebeurtenissen. Tenslotte werden plasma-lysoGb3-hoeveelheden en α -gal A-activiteit bepaald.

Tabel 3. Beschrijving *events* als onderdeel samengestelde uitkomstmaat.

	Beschreven gebeurtenissen
Renaal	<ul style="list-style-type: none">- Een afname van de eGFR_{CKD-EPI} ≥ 15 mL/min/1,73 m² vergeleken met het begin van de studie, met een eGFR < 90 mL/min/1,73 m².- Een toename in de 24-uurs urineproteïne $\geq 33\%$ vergeleken met het begin van de studie, met een eiwitwaarde ≥ 300 mg.
Cardiaal	<ul style="list-style-type: none">- Myocardinfarct- Instabiele cardiale angina, zoals gedefinieerd door de American College of Cardiology- Nieuwe symptomatische aritmie die behandeling vereist met antiaritmische medicatie, directe stroom cardioversie of pacemaker of defibrillator implantatie- Congestief hartfalen gecategoriseerd als klasse 3 of 4 volgens de New York Heart Association (NYHA)
Cerebrovasculair	<ul style="list-style-type: none">- Beroerte- Transient ischemic attack (TIA)

In totaal namen 48 patiënten deel aan de OLES, waarvan 33 patiënten in de MM-groep en 15 patiënten in de EM-groep. Twee patiënten in de MM-groep bleken achteraf geen behandelbare mutatie te hebben. Zij werden geëxcludeerd voor de effectiviteitsanalyses, maar wel geïncludeerd voor de veiligheidsanalyse. In beide groepen hebben drie patiënten de studie niet afgerond. Voor het beoordelen van de effecten van migalastat op de lange termijn, zijn de bevindingen van de MM-groep meegenomen.

Studie-opzet ATTRACT

Patiënten moesten 16 jaar of ouder zijn en minstens 1 jaar onder behandeling met ERT (agalsidase- α of - β), met GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². 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 patiëntendossier. Patiënten zijn 1,5:1 gerandomiseerd 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. ^[25]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde

studies.

4.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is als checklist de tool van Murad et al. (2018) gebruikt voor case reports en case series.^[26]

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (Bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en zijn, naast risk of bias, de volgende factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig is/zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

In de twee hoofdstudies voor deze beoordeling (OLE-FACETS, OLE-ATTRACT) zijn renale en cardiale uitkomsten de focus. De kwaliteit van leven is in geen van de studies onderzocht. Cerebrovasculaire uitkomsten zijn in OLE-ATTRACT alleen meegenomen in de samengestelde uitkomstmaat waarin renale, cardiale en cerebrovasculaire *events* gezamenlijk zijn meegenomen. Er is dus niet genoeg bewijs om de cruciale uitkomsten 'kwaliteit van leven' en 'cerebrovasculaire *events*' te beoordelen op het risico op bias. De GRADE-beoordeling betreft daarom alleen de beoordeling van het risico op bias bij de gerapporteerde cardiale uitkomstmaten.

Cardiale uitkomstmaten

LVMi-verandering

In OLE-FACETS was het gemiddelde verschil in LVMi na 24 maanden bij mannen met het klassieke fenotype -16,7 (SD=18,64) g/m² (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): -31,1 ; -2,4, n=9) en -3,2 (SD=18,66) g/m² (95% BI: -12,5 ; 6,1, n=18) bij patiënten¹ met een niet-klassiek fenotype. In de gehele behandelbare populatie, waarin patiënten met het klassieke en niet-klassieke fenotype zijn gepoold, was het verschil -7,7 g/m² (95% BI: -15,4; -0,01, n = 27) gemeten vanaf 18 tot en met 24 maanden behandeling, waarbij er een sterkere afname geobserveerd was bij de patiënten met LVH (-18,6 g/m² [95% BI: -38,2; 1,0]; -11,5%; n = 8).^[22]

In OLE-ATTRACT was het gemiddelde verschil in LVMi na 30 maanden -3,8 g/m² (95% BI: -8,9; 1,3). Bij patiënten met LVH was de gemiddelde verandering -10,0 g/m² (95% BI: -16,6; -3,3).^[24]

Overige cardiale uitkomstmaten

In de OLE-ATTRACT is naast de LVMi ook gekeken naar de fractionele verkorting van de middenwand. Deze bleef stabiel over de hele studieperiode. Het gemiddelde verschil was -0.3% (95% BI: -1.2, 0.6). Verder is er gekeken naar de wanddikte van het intraventriculaire septum, de wanddikte van de linkerventrikel-achterwand en de LVEF. Er werden geen verschillen geobserveerd voor deze uitkomstmaten. Tenslotte waren er 3 cardiale *events* sinds het starten van de ATTRACT-studie, waarvan alle drie in dezelfde patiënt.^[24]

Gradeconclusie: Het effect van migalastat op cardiale uitkomstmaten bij de ziekte van Fabry is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

¹ De groep met het niet-klassieke fenotype bestond uit zowel mannen als vrouwen. Voor verdere informatie, zie paragraaf 4.2.

4.3.1 Overige overwegingen

Vergelijkbaarheid

De geïncludeerde studies verschillen aanzienlijk in studieopzet en -resultaten. OLE-ATTRACT volgt de geïncludeerde patiënten bijvoorbeeld langer. Daarnaast zijn er in deze studie vooraf gedefinieerde meetmomenten vastgesteld. Bij OLE-FACETS is het onduidelijk wanneer en hoe vaak er meetmomenten zijn geweest. Verder bestaat de populatie in OLE-ATTRACT uitsluitend uit patiënten die eerder zijn behandeld met ERT. In OLE-FACETS werden zowel ERT-naïeve als ERT-ervaren patiënten geïncludeerd. Bovendien zijn de resultaten afwisselend gerapporteerd voor hetzij de subgroepen binnen de studies (die tevens verschillend zijn voor beide studies) of de algehele studiep populatie. De resultaten van beide studies kunnen door deze verschillen niet met elkaar vergeleken worden.

Meetmethode cardiale uitkomstmaten

In beide studies zijn cardiale uitkomstmaten meegenomen. Deze zijn gemeten aan de hand van echocardiografie. Volgens de literatuur is het echter raadzaam om ziekteprogressie en het effect van behandeling te volgen middels CMR, omdat deze methode nauwkeuriger is en de intra-individuele verschillen daarbij minder zijn vergeleken met het bijhouden van het effect middels echocardiografie. [17, 18] De resultaten van beide studies zijn wat betreft cardiale uitkomstmaten hierdoor minder nauwkeurig.

Langetermijneffecten

Beide OLES hebben patiënten gedurende 12 maanden gevolgd. Patiënten in het FACETS-traject zijn in totaal 24 maanden gevolgd, en in ATTRACT in totaal 30 maanden. Er zijn daarmee data beschikbaar over een langere termijn dan bij de eerste beoordeling in 2017. Migalastat lijkt effect te hebben tot 30 maanden na de start van de behandeling. Echter dient hierbij de kanttekening gemaakt te worden dat het bewijs voor de effectiviteit van migalastat van zeer lage kwaliteit is.

Plaatsbepaling

In het ATTRACT-traject zijn patiënten geïncludeerd die minimaal 12 maanden behandeld zijn met ERT om te achterhalen of migalastat ook therapeutisch zinvol kan worden ingezet bij patiënten die niet of niet genoeg reageren op ERT. In de OLES worden de resultaten van de EM-groep daarom apart weergegeven. Daaruit blijkt dat patiënten na ERT nog effect kunnen ervaren van migalastat. Ook hier dient echter de kanttekening gemaakt te worden dat de kwaliteit van het bewijs zeer laag is.

Effectiviteit migalastat in pediatrische populatie (AT1001-020)

De effectiviteit en veiligheid van migalastat bij patiënten vanaf 12 jaar zijn onderzocht in AT1001-020. Dit is een open-label, ongecontroleerde multicenter fase IIIb-studie voor het evalueren van de effectiviteit, veiligheid, farmacokinetiek (FK), en farmacodynamiek (FD). De studie bestond uit 2 stadia. In het eerste stadium werd de veiligheid, FK en FD geëvalueerd. In het tweede stadium werden de effectiviteit en de aanvullende veiligheid geëvalueerd. Inclusiecriteria waren een leeftijd tussen 12 en 18 jaar met een gewicht van ≥ 45 kg, een vastgestelde diagnose voor de ziekte van Fabry volgens de op dat moment geldige diagnostiek, en een GLA-variant die behandelbaar was met migalastat. Patiënten moesten ERT-naïef zijn of moesten minimaal 14 dagen voor het starten van de studie gestopt zijn met ERT. Patiënten kregen een dosering van 123 mg migalastat eenmaal per twee dagen. De studieduur was 1 jaar. In totaal hebben 21 adolescente patiënten deelgenomen aan de studie. Gemeten effectiviteitsmaten waren de eGFR, urine proteïne en LVMI.^[1]

Na 12 maanden behandeling was de gemiddelde verandering in LVMi $-3,9 \text{ g/m}^2$. De daling was sterker bij vrouwelijke dan bij mannelijke patiënten. Het EMA plaatste hierbij de kanttekening dat de observatieperiode van 12 maanden relatief kort is om veranderingen te verwachten in de LVMi. Daardoor kunnen geen betrouwbare conclusies worden getrokken wat betreft de LVMi. Over het algemeen was het voordeel-risicoprofiel van migalastat gunstig, op grond waarvan de EMA de indicatie uitbreidde naar patiënten vanaf 12 jaar. [27]

Kwaliteit van leven

In de originele ATTRACT-studie is de kwaliteit van leven beoordeeld middels de *short form health survey – 36 questionnaire (SF36)* versie 2. Op zowel de mentale als fysieke subschalen was migalastat iets beter dan ERT, hoewel het een klinisch niet relevant verschil betrof. De kwaliteit van het bewijs was in de beoordeling van 2017 laag door een zeer ernstig risico op bias en door de onnauwkeurigheid als gevolg van de kleine studiepopulatie. [4]

In een kleinschalig prospectief onderzoek (MALTA-FABRY) is er gekeken naar de therapietrouw en patiëntgerapporteerde kwaliteit van leven bij patiënten die in een *real-world* scenario behandeld worden met migalastat. De kwaliteit van leven werd gemeten bij baseline (start van de behandeling met migalastat), na 12 maanden en na 24 maanden middels de SF-36 questionnaire en de Fabry Pijn Questionnaire. In totaal waren er 28 patiënten waarvoor kwaliteit van leven data beschikbaar was (waarvan 14 vrouwen). Uit de studie bleek dat de kwaliteit van leven grotendeels stabiel bleef. Patiënten scoorden wel beter op pijn en fysieke beperkingen. [28] Een vergelijking met ERT is vooralsnog niet gemaakt.

In het kader van de huidige beoordeling blijft de kwaliteit van het bewijs laag voor de kwaliteit van leven.

Samengestelde uitkomstmaat voor events

Een samengestelde maat voor cardiovasculaire, cerebrovasculaire, en renale *events* zou eventueel een klinisch relevante uitkomstmaat kunnen zijn voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry. Dit omdat de aandoening zich op verschillende manieren kan manifesteren. In de OLE-ATTRACT-studie is deze samengestelde uitkomstmaat meegenomen. In de MM-groep (patiënten die in de actieve controlefase en in de open-label extensie behandeld werden met migalastat) waren er in totaal 32 *events*, waarvan 29 renaal en 3 cardiaal. Er waren geen cerebrovasculaire *events*. Vooralsnog is er geen vergelijking met ERT mogelijk.

Neurologische stoornissen

In de eerdere versie van het FT-rapport van migalastat zijn neurologische complicaties meegenomen als uitkomstmaat. Volgens de beroepsgroep is bij behandeling met migalastat of ERT in de hersenen echter geen effect op wittestofafwijkingen aangetoond, en is deze uitkomst dus niet cruciaal voor de beoordeling.

4.4 Ongunstige effecten

Tabel 4 vermeldt de meest voorkomende en de ernstige bijwerkingen van migalastat in vergelijking met beide ERT-behandelingen, zoals beschreven in de SmPC's. [1, 29, 30] Het veiligheidsprofiel van migalastat uit de SmPC is gebaseerd op 20 studies met in totaal 386 patiënten of gezonde vrijwilligers. De gemelde ongunstige effecten van ERT zijn afkomstig van klinische studies met in totaal 344 patiënten die met agalsidase α werden behandeld en 168 patiënten die met agalsidase β werden behandeld.

In de ATTRACT-open-label-extensiestudie waren na 30 maanden de meest gerapporteerde ongunstige effecten bij de 33 patiënten in de MM-groep nasofaryngitis (42%), hoofdpijn (36%) en griep (27%). Het meest gerapporteerde interventiegerelateerde ongunstige effect was hoofdpijn (6 patiënten, 18%).^[24] Het meest gerapporteerde ongunstige effect in de FACETS-extensie was hoofdpijn.^[22]

Tabel 4. Ongunstige effecten van migalastat vergeleken met agalsidase- α en - β bij patiënten met ziekte van Fabry.

	<i>migalastat</i>	<i>agalsidase α</i>	<i>agalsidase β</i>
<i>Zeer vaak ($\geq 1/10$)</i>			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Hoofdpijn, duizeligheid, neuropathische pijn, tremor, hypo-esthesie, paresthesie	Hoofdpijn, paresthesie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Perifeer oedeem	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus	
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu, hoesten, nasofaryngitis, faryngitis	
Maagdarmsstelselaandoeningen		Braken, misselijkheid, abdominale pijn, diarree	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Artralgie, pijn in ledemaat, myalgie, rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de borst, koorts, pijn, asthenie, vermoeidheid	Rillingen, koorts, het koud hebben
<i>Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)</i>			
Infecties en parasitaire aandoeningen			Nasofaryngitis
Psychische stoornissen	Depressie		
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie, duizeligheid, hypo-esthesie	Dysgeusie, hypersomnie	Duizeligheid, slaperigheid, hypo-esthesie, brandend gevoel, lethargie, syncope

Oogaandoeningen		Verhoogde traanproductie	Verhoogde traanproductie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Verergerde tinnitus	Tinnitus, vertigo
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Tachycardie, atriumfibrillatie	Tachycardie, hartkloppingen, bradycardie
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, hypotensie, overmatig blozen	Blozen, hypertensie, bleekheid, hypotensie, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu, epistaxis	Heesheid, keelbeklemming, rinorroe	Dyspnoe, verstopte neus, beklemd gevoel op de keel, piepende ademhaling, hoesten, exacerbatie van dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, buikpijn, constipatie, droge mond, defecatie-aandrang, dyspepsie	Abdominaal ongemak	Buikpijn, pijn in de bovenbuik, last van de buik, last van de maag, orale hypoesthesie, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, jeuk	Urticaria, erytheem, pruritus, acne, hyperhidrose	Pruritus, urticaria, uitslag, erytheem, algehele pruritus, angioneurotisch oedeem, gezwollen gezicht, maculopapulaire uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen, myalgie, torticollis, pijn in de ledematen	Skeletspierongemak, perifere zwelling, gewrichtszwelling	Pijn in ledematen, myalgie, rugpijn, spierspasmen, arthralgia, gespannen spieren, musculoskeletale stijfheid
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid	
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie		

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, pijn	Beklemd gevoel in de borst, toegenomen vermoeidheid, zich warm voelen, het koud hebben, influenza-achtige ziekte, onwelbevinden, malaise	Vermoeidheid, ongemakkelijk gevoel op de borst, heet gevoel, perifeer oedeem, pijn, asthenie, pijn op de borst, gezichtsoedeem, hyperthermia
Onderzoeken	Verhoging van creatininefosfokinase in het bloed, toegenomen gewicht		
<i>Ernstig</i>			
		Anafylactische reactie, overgevoeligheid, Hypotensie, hartritestoornissen (voorkamerfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachyritmie), myocardische, hartfalen, angioneurotisch oedeem, verlaagde zuurstofsaturatie	Anafylactische reactie, hypoxie, leukocytoclastische vasculitis

Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

In de open-labelextensie van de ATTRACT-studie hadden na een mediane follow-upduur van 29,7 maanden 14 (42,2%) van de 33 patiënten in de MM-groep een ongunstig effect dat mogelijk interventiegerelateerd was. Van deze 33 patiënten werd bij 11 (33,3%) een ernstig ongunstig effect gerapporteerd. Het was niet bekend of deze interventiegerelateerd waren.^[24]

Het aantal ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten in de open-labelextensie van FACETS was niet gerapporteerd.^[22]

Gradeconclusie: Niet van toepassing

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Geen van de patiënten in de open-labelextensie van de ATTRACT-studie staakte met de behandeling wegens een ongunstig effect.^[24] Het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten in de open-labelextensie van FACETS was niet gerapporteerd.^[22]

Gradeconclusie: Niet van toepassing

4.4.1

Overige overwegingen

In de initiële beoordeling van migalastat uit 2017 werd op grond van rechtstreeks vergelijkende studies met migalastat geconcludeerd dat er bewijs van lage kwaliteit was dat migalastat en ERT vergelijkbaar zijn met betrekking tot ernstige ongunstige effecten. De open-label-extensiestudies geven geen additioneel bewijs over de vergelijkbaarheid van migalastat en ERT wat betreft ongunstige effecten. In de AT1001-020-studie is de veiligheid van migalastat gedurende 1 jaar onderzocht in een pediatrische populatie van 12 jaar tot 18 jaar. De patiënten in deze studie kregen hetzelfde doseringsschema als volwassenen. Er werd geen verschil in veiligheidsprofiel van migalastat gevonden tussen de pediatrische en volwassen populatie.

4.5

Ervaring

De ervaring met migalastat is weergegeven in Tabel 5. Er is beperkte ervaring met migalastat. ERT is sinds 2001 op de markt.

Tabel 5. Ervaring met migalastat vergeleken met ERT

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

ERT, enzymvervangende therapie

4.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[1, 29, 30]. Deze paragraaf belicht alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Specifieke groepen

De veiligheid en werkzaamheid (V&W) van migalastat zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar, de V&W van agalsidase- α bij kinderen van tot 6 jaar en de V&W bij agalsidase- β bij kinderen tot 7 jaar.

Er is bij migalastat geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. Bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn er geen studies gedaan naar de V&W van agalsidase- α en - β .

Migalastat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 30 ml/min/1,73 m². De dosering van agalsidase- α en - β hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een verstoorde nierfunctie.

Er is geen dosisaanpassing van migalastat nodig bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Agalsidase- α en - β zijn niet onderzocht bij patiënten met een verstoorde leverfunctie.

Interacties

Gelijktijdige toediening van migalastat en cafeïne kan de werkzaamheid van migalastat beperken. De toediening van cafeïne moet tenminste 2 uur voor en 2 uur na inname van migalastat vermeden worden.

Agalsidase- α en - β mogen niet samen toegediend worden met chloroquine, amiodaron, benoquine, of gentamicine vanwege een theoretische kans op inhibitie van intracellulaire α -galactosidase.

Waarschuwingen en voorzorgen

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

Overig

Agalsidase- β 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.

4.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van migalastat vergeleken met ERT is weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6. Gebruiksgemak van migalastat vergeleken met ERT

	<i>migalastat</i>	<i>ERT</i>
Toedieningswijze	Oraal	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	1x per 2 dagen	1x per 2 weken

ERT, enzymvervangende therapie

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.

5 Eindbeoordeling

5.1 Bespreking relevante aspecten

Het Zorginstituut heeft in 2017 een negatief advies afgegeven voor migalastat bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry en een behandelbare mutatie. Destijds werd geconcludeerd dat er niet voldoende onderzoeksgegevens waren om met zekerheid te kunnen concluderen dat migalastat ten opzichte van ERT vergelijkbare gunstige effecten heeft. Vergeleken met de eerste beoordeling is er nu meer bewijs voor de langetermijneffecten van migalastat. Op basis van een open-label enkelarmige fase IIIb-studie bij adolescenten met een leeftijd tussen 12 en 18 jaar is de indicatie van migalastat in 2021 uitgebreid naar patiënten vanaf 12 jaar.

Cardiale uitkomsten zijn cruciaal bij de beoordeling van migalastat, omdat cardiale complicaties in alle fenotypes van de ziekte voorkomen. De LVMI is hierbij als uitkomstmaat meegenomen. In het in 2017 beoordeelde dossier bleek het rechtstreekse bewijs over een vergelijkbaar effect van migalastat en ERT op cardiale massa van zeer lage kwaliteit. Uit de extensiestudies, die in het huidige rapport zijn geïncorporeerd, valt niet aanvullend op te maken of de cardiale effecten aanhouden.

Er zijn geen nieuwe publicaties betreffende de uitkomst 'kwaliteit van leven' in klinische studies met migalastat. De resultaten uit de eerste beoordeling zijn in het licht geplaatst van de huidige beoordeling. Voor beide uitkomstmaten geldt dat er minimale verschillen zijn tussen migalastat en ERT. Deze verschillen zijn klinisch niet relevant. Wel is er een kleinschalig prospectief onderzoek geweest naar de kwaliteit van leven bij patiënten die starten met migalastat in een *real-world* setting. Hieruit bleek dat de kwaliteit van leven stabiel bleef over een behandelduur van 24 maanden. Patiënten scoorden vergeleken met baseline hierbij wel beter op pijn en fysieke beperkingen. Concluderend is binnen het huidige beoordelingskader de kwaliteit van het bewijs laag voor het effect op kwaliteit van leven.

Wat betreft het veiligheidsprofiel is er weinig nieuwe informatie sinds de eerste beoordeling in 2017. Het bewijs, dat migalastat een vergelijkbaar veiligheidsprofiel heeft vergeleken met ERT, was in de eerste beoordeling van lage kwaliteit. Er is beperkte ervaring met zowel migalastat als ERT. Migalastat is vergeleken met de intraveneuze toediening van ERT gebruiksvriendelijker voor patiënten, omdat het oraal kan worden ingenomen.

De nieuwe studies geven geen aanvullend bewijs voor de gelijkwaardigheid tussen migalastat en ERT. De kwaliteit van het bewijs op de cruciale uitkomstmaten is zeer laag. De onzekerheden in het bewijs worden deels veroorzaakt door de uitdagingen die gepaard gaan met het uitvoeren van klinisch geneesmiddelenonderzoek in zeldzame aandoeningen. In de passend onderzoeksvragenlijst is hiermee rekening gehouden. Het Zorginstituut neemt daarom genoegen met bewijs uit open-labelstudies. Echter, de rapportage van de data uit de geïncorporeerde open-labelstudies is dusdanig versnipperd dat er geen conclusie kan worden getrokken over het effect van de behandeling in het algemeen of specifiek betreffende de vergelijkbaarheid tussen migalastat en ERT. Aangezien er *'overall'* wel een positieve trend in het effect lijkt te zijn, ziet de beroepsgroep mogelijk nog wel baat van migalastat bij een door haar qua karakteristieken nog niet duidelijk omschreven groep patiënten; alsmede, omdat de patiënten die op dit moment in de Nederlandse praktijk worden behandeld ook een positief effect ervaren. Het Zorginstituut ziet

daarnaast dat migalastat als oraal middel een belangrijk voordeel in gebruiksgemak heeft ten opzichte van de intraveneuze toediening van ERT. Het gebruiksgemak is echter een aanvullend voordeel in de overige overwegingen, en is geen onderdeel van de afweging op grond van de cruciale overwegingen.

5.2

Eindconclusie

Migalastat voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten van 12 jaar en ouder met een behandelbare mutatie bij de ziekte van Fabry en een eGFR >30 ml/min/1,73 m². Het Zorginstituut concludeert in deze herbeoordeling dat het geneesmiddel geen gelijke waarde heeft ten opzichte van ERT.

6 Advies FK

6.1 **Nieuw advies**

Bij de ziekte van Fabry (onvoldoende activiteit van het enzym α -galactosidase) leidt stapeling van glycosfingolipiden, vooral globotriaosylceramide (Gb3), tot progressieve orgaandisfunctie. Symptomatische behandeling bestaat uit onder andere nierdialyse en -transplantatie bij nierinsufficiëntie, behandeling van hartritmestoornissen en pijnbestrijding met carbamazepine. De Commissie beveelt enzymvervangende therapie met agalsidase α of agalsidase β aan, omdat er aanwijzingen zijn dat dit effectiever is dan niet behandelen met enzymvervangende therapie.

7 Bijlagen

7.1 **Bijlage 1: Zoekstrategie** **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in mei 2023 met de volgende zoektermen:
'migalastat hydrochloride' OF 'Galafold' OF 'enzyme replacement therapy' OF 'agalsidase alpha' AND 'Fabry'. Omdat migalastat in 2017 is beoordeeld, is er alleen gekeken naar literatuur die is gepubliceerd vanaf 2017.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-upduur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Germain, 2019	Open-label extensiestudie volgend op een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter fase III-studie Follow-up in totaal: 24 maanden Follow-up in de extensiestudie: 12 maanden	Totaal: 50 Klassiek fenotype: 14 Niet-klassiek fenotype: 36	Patiënten van 16 jaar of ouder met een behandelbare mutatie met een eGFR \geq 30 ml/min/ 1,73 m ²	Interventie: migalastatHCl 150 mg, eenmaal per 2 dagen.	<ul style="list-style-type: none"> - Nierfunctie gemeten volgens de eGFR - LVMi - <i>Gastrointestinal Symptoms Rating Scale diarrhea subscale (GSRS-D)</i> 	

<p>Feldt-Rasmussen, 2020</p>	<p>Open-label extensiestudie volgens op een gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde fase III-studie.</p> <p>Follow-up in totaal: 30 maanden</p> <p>Follow-up in de extensiestudie: 12 maanden</p>	<p>Totaal: 48</p> <p>MM-groep: 33 (waarvan 31 met een ontvankelijke mutatie)</p> <p>EM-groep: 15</p>	<p>Patiënten 16-74 jaar met een bevestigde diagnose van Fabry en een ontvankelijke GLA-mutatie (gebaseerd op een vroegtijdige test), een eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² en die al minimaal 12 maanden ERT gebruikten.</p>	<p>Interventie: migalastatHCl 150 mg, eenmaal per 2 dagen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nierfunctie: eGFR en 24-uursproteïne - Cardiale functie: LVMi, middenwand fractionele verkorting, wanddikte van het intraventriculaire septum, wanddikte van de linkerventrikel achterwand, linkerventrikel-ejectiefractione - Samengestelde uitkomstmaat: renale, cardiale of cerebrovasculaire gebeurtenissen. - LysoGb3 - Interventiegerelateerde ongunstige effecten 	
------------------------------	--	--	--	--	--	--

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Bichet, 2021 ^[21]	Rapporteert alleen resultaten betreffend lysoGb3 van studie AT1001-042.
Bichet, 2021 ^[20]	Rapporteert alleen resultaten betreffend de nierfunctie van studie AT1001-042.
EMA, 2022 ^[1]	De resultaten van AT1001-041 zijn in het kort beschreven, de beschrijving van de studie zelf ontbreekt.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1, 29, 30]	2023	Samenvatting van de productkenmerken migalastat, replagal en fabrazyme
EMA ^[31-33]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) migalastat, replagal en fabrazyme
AMC ^[16]	2021	Protocol. Diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands. Version 6.1
Wanner ^[17]	2018	European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease.

Bijlage 5: Baselinetabellen

Tabel 1. Baseline-eigenschappen van de patiënten in FACETS. [23]

Table 1. Baseline Characteristics of All Patients with Mutant α-Galactosidase Forms That Were Suitable for Migalastat Therapy.*			
Characteristic	Double-Blind Migalastat→ Open-Label Migalastat (N=28)	Double-Blind Placebo→ Open-Label Migalastat (N=22)	Total (N=50)
Age			
No. of patients	28	22	50
Mean — yr	41.5±13.0	45.1±8.0	43.1±11.0
Median — yr	37.0	45.5	45.0
Weight			
No. of patients	28	22	50
Mean — kg	72.6±15.4	76.1±16.5	74.1±15.8
Median — kg	72.3	74.0	72.8
Time since diagnosis of Fabry's disease			
No. of patients	28	21	49
Mean — yr	5.6±6.9	7.3±8.8	6.3±7.7
Median — yr	4.1	4.1	4.1
Previous use of enzyme-replacement therapy — no. (%)†	4 (14)	7 (32)	11 (22)
Use of ACE inhibitor, ARB, or renin inhibitor at baseline — no. (%)			
Yes	9 (32)	12 (55)	21 (42)
No	19 (68)	10 (45)	29 (58)
Urinary protein excretion — no. (%)			
>150 mg/24 hr	17 (61)	18 (82)	35 (70)
>300 mg/24 hr	8 (29)	11 (50)	19 (38)
>1000 mg/24 hr	3 (11)	3 (14)	6 (12)
Measured GFR‡			
No. of patients	27	21	48
Mean — ml/min/1.73 m ²	80.0±30.9	83.1±22.8	81.3±27.5
Median — ml/min/1.73 m ²	84.9	82.2	83.4
Estimated GFR§			
No. of patients	28	22	50
Mean — ml/min/1.73 m ²	94.4±27.0	90.6±17.1	92.7±23.0
Median — ml/min/1.73 m ²	96.6	93.5	94.0
Lyso-Gb₃			
No. of patients	18	13	31
Mean — nmol/liter	47.3±62.0	41.9±39.0	45.0±53.0

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences between the two groups. Patients received 6 months of double-blind migalastat or placebo (stage 1), followed by open-label migalastat from 6 to 12 months (stage 2) plus an additional year. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, GFR glomerular filtration rate, and lyso-Gb₃ globotriaosylsphingosine.

† Shown are patients who had received enzyme-replacement therapy more than 6 months before baseline. Patients who had received enzyme-replacement therapy within 6 months before baseline were not eligible for the study.

‡ The measured GFR was determined by iohexol clearance.¹⁹

§ The estimated GFR was determined with the use of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.¹⁸

Tabel 2. Baseline-eigenschappen van patiënten in de OLES van ATTRACT. [24]

Patient demographics and baseline characteristics (Open-label extension population).

Variable	Group 1 (MM)	Group 2 (EM)	Total
No. of patients	33 ^a	15	48
Age, years			
Mean (SD)	50.3 (14.4)	45.3 (15.7)	48.7 (14.8)
Median (range)	54.0 (18, 70)	48.0 (18, 70)	52.5 (18, 70)
Age ≤ 65 years, n (%)	30 (90.9)	14 (93.3)	44 (91.7)
Sex, n (%)			
Male	16 (48.5)	5 (33.3)	21 (43.7)
Female	17 (51.5)	10 (66.7)	27 (56.2)
Race, n (%)			
White	26 (78.8)	14 (93.3)	40 (83.3)
Asian	5 (15.2)	1 (6.7)	6 (12.5)
Black or African American	1 (3.0)	0	1 (2.1)
Multiple	1 (3.0)	0	1 (2.1)
Years since Fabry diagnosis, mean (SD)	10.6 (12.2)	16.1 (13.6)	12.3 (12.7)
eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1.73 m ²)			
Mean (SD)	90.6 (22.9)	96.0 (21.0)	92.3 (22.2)
Median (range)	88.1 (51, 145)	96.8 (45, 130)	92.1 (45, 145)
24-h urine protein at baseline, mg/24 h			
Mean (SD)	276.1 (427.2)	372.6 (800.5)	306.3 (563.2)
Median (range)	128.0 (0, 2282)	108.0 (0, 3154)	123.5 (0, 3154)
ERT at baseline, n (%) ^b			
Agalsidase alfa	22 (66.7)	10 (66.7)	32 (66.7)
Agalsidase beta	10 (30.3)	5 (33.3)	15 (31.3)
Use of ACEI/ARB/RI at baseline, n (%)	15 (45.5)	7 (46.7)	22 (45.8)

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; eGFR_{CKD-EPI}, estimated glomerular filtration rate assessed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; EM, ERT to migalastat treatment; ERT, enzyme replacement therapy; MM, migalastat to migalastat treatment; RI, renin inhibitor; SD, standard deviation.

^a Includes 2 patients who were subsequently found to have non-amenable variants by Good Laboratory Practice-validated migalastat amenability assay and who were excluded from the efficacy analyses.

^b The ERT at baseline was not collected for 1 patient in Group 1 (MM) as this patient transferred to another study site.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Beoordeling OLE-FACETS volgens de tool van Murad et al. (2018) voor case reports en case series.

Domains	Leading explanatory questions	Beoordeling
<i>Selection</i>	Does the patient(s) represent(s) the whole experience of the investigator (centre) or is the selection method unclear to the extent that other patients with similar presentation may not have been reported?	Ja, de patiëntselectie is in lijn met de huidige behandelprotocollen.
<i>Ascertainment</i>	Was the exposure adequately ascertained?	Ja, patiënten zijn minimaal een jaar blootgesteld geweest aan migalastat en gevolgd. Nadeel is wel de kleine patiëntenpopulatie.
	Was the outcome adequately ascertained?	Nee. Het is onduidelijk of de uitkomstmaten post hoc zijn geanalyseerd. Daarnaast is het voor de cruciale uitkomstmaten ook niet bekend of er tussentijdse metingen zijn gedaan, of dat er alleen is uitgegaan van de baseline meting en de laatste meting. De analisten waren daarentegen wel geblindeerd.
<i>Causality</i>	Were other alternative causes that may explain the observation ruled out?	Ja, patiënten dienden voor deelname aan de studie ERT naïef te zijn, of dienden maximaal 6 maanden van tevoren met ERT behandeld te zijn. Er zijn verder geen andere therapieën mogelijk.
	Was there a challenge/rechallenge phenomenon?	Nee
	Was there a dose-response effect?	Nee
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Ja
<i>Reporting</i>	Is the case(s) described with sufficient details to allow other investigators to replicate the research or to allow practitioners make inferences related to their own practice?	Ja

Beoordeling OLE-ATTRACT volgens de tool van Murad et al. (2018) voor case reports en case series.

Domains	Leading explanatory questions	Beoordeling
<i>Selection</i>	Does the patient(s) represent(s) the whole experience of the investigator (centre) or is the selection method unclear to the extent that other patients with similar presentation may not have been reported?	Ja, de patiëntselectie is in lijn met de huidige behandelprotocollen.
<i>Ascertainment</i>	Was the exposure adequately ascertained?	Ja, patiënten zijn minimaal een jaar blootgesteld geweest aan migalastat en gevolgd. Nadeel is wel de kleine patiëntenpopulatie.
	Was the outcome adequately ascertained?	Twijfelachtig. De analisten zijn niet geblindeerd waar dat wel had gekund.
<i>Causality</i>	Were other alternative causes that may explain the observation ruled out?	Ja
	Was there a challenge/rechallenge phenomenon?	Nee
	Was there a dose-response effect?	Nee
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Ja
<i>Reporting</i>	Is the case(s) described with sufficient details to allow other investigators to replicate the research or to allow practitioners make inferences related to their own practice?	Ja

Bijlage 7: GRADE evidenceprofiel

Migalastat versus ERT bij de ziekte van Fabry met een migalastat-ontvankelijke mutatie: GRADE-evidenceprofiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten	Effect	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	migalastat	Absoluut (95% BI)		

LVMi (FACETS) (follow up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: Echocardiografie)

1	observationale studies	zeer ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	Sterk vermoeden publicatiebias ^c	N=50	-7,7 g/m ² (95% BI: -15,4; -0,01)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	----------------------	--------------	--------------	---	------	--	-------------------	----------

LVMi (ATTRACT) (follow up: gemiddeld 30 maanden; vastgesteld met: Echocardiografie)

1	observationale studies	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	Sterk vermoeden publicatiebias ^c	N=48	3,8 g/m ² (95% BI: -8,9; 1,3)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	----------------------	--------------	--------------	---	------	--	-------------------	----------

BI, betrouwbaarheidsinterval; LVMi, linkerventrikelmassaindex

a. Zeer hoog risico op bias door o.a. observationele studieopzet, onduidelijke rapportage van studiemethode en resultaten. Data zijn tevens niet gepubliceerd voor een gedeelte van de patiënten (niet-klassiek fenotype).

b. De uitkomsten van de studies liggen uit elkaar en de patiëntenpopulaties verschillen tussen de twee studies.

c. Twee extensiestudies waarvan gedeeltelijk resultaten zijn beschreven in de EPAR en in een aantal afzonderlijke artikelen.

7.2 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken voor de orale toediening van migalastat (Galafold®). (2022). Retrieved mei 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information_en.pdf.
2. McCafferty EH and Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs* 2019; 79: 543-54.
3. Lenders M, Stappers F and Brand E. In Vitro and In Vivo Amenability to Migalastat in Fabry Disease. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 19: 24-34.
4. Nederland Z. Farmacotherapeutisch rapport migalastat (Galafold®) bij de langdurige behandeling van volwassenen en jongeren \geq 16 jaar met bevestigde ziekte van Fabry (α -galactosidase A-deficiëntie) en een behandelbare mutatie Diemen: 2017: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/04/25/migalastat-qvs-advies>.
5. FSIGN. Informatie over de ziekte van Fabry. Retrieved 11 mei, 2023, from <https://fabry.nl/wat-is-fabry/informatiefolder-fsign-fabry/>.
6. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1631-41.
7. El Sayed M, Hirsch A, Boekholdt M, et al. Influence of sex and phenotype on cardiac outcomes in patients with Fabry disease. *Heart* 2021; 107: 1889-97.
8. Therapeutics A (2021). Fabry Disease Phenotypes and Their Associated Symptoms. Retrieved 16 mei, 2023, from <https://www.fabryfacts.com/fabry-disease-phenotypes-and-their-associated-symptoms.php#:~:text=Patients%20with%20Fabry%20disease%20are%20oft en%20categorized%20as,in%20the%20fourth%20to%20sixth%20decade%20 of%20life>.
9. Korver S, Longo MGF, Lima MR, et al. Determinants of cerebral radiological progression in Fabry disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 756-63.
10. Jefferies JL SA, Heather AL, et al. . A new approach to identifying patients with elevated risk for Fabry disease using a machine learning algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 518.
11. Center SL (2023). Fabry disease. Retrieved 11 mei, 2023, from <https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/fabry-disease.htm>.
12. Horizonscan Geneesmiddelen. Pegunigalsidase alfa. (2022). Retrieved 11 mei, 2023, from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/pegunigalsidase-alfa-stofwisseling-en-endocrinologie-stofwisselingsziekten/versie4>.
13. Farmacotherapeutisch Kompas. Agalsidase alfa. (2023). Retrieved 11 mei, 2023, from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/aga_lsidase_alfa.
14. Farmacotherapeutisch Kompas. Agalsidase bèta. (2023). Retrieved 11 mei, 2023, from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/aga_lsidase_beta.
15. 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.
16. Langeveld M HC, Klein van Loon S, et al. . Protocol. Diagnosis, evaluation and

- treatment of Fabry disease in the Netherlands. Version 6.1. 2021.
17. Wanner C AM, Baron R, et al. . European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 124.
 18. Pieroni M MJ, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *JACC* 2021; 77.
 19. Nederland Z (2023). Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Retrieved 03 juli, 2023, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
 20. Bichet DG, Torra R, Wallace E, et al. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 28: 100786.
 21. Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, et al. Assessment of plasma lyso-Gb(3) for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease. *Genet Med* 2021; 23: 192-201.
 22. Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med* 2019; 21: 1987-97.
 23. 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.
 24. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab* 2020; 131: 219-28.
 25. 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* 2017; 54: 288-96.
 26. Murad MH, Sultan S, Haffar S, et al. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med* 2018; 23: 60-3.
 27. EMA (2022). Galafold-h-c-004059-ii-0034: epar assessment report variation. Retrieved 21 juni 2023, 2023, from https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/galafold-h-c-004059-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 28. Muntze J, Lau K, Cybulla M, et al. Patient reported quality of life and medication adherence in Fabry disease patients treated with migalastat: A prospective, multicenter study. *Mol Genet Metab* 2023; 138: 106981.
 29. EMA (2023). Samenvatting van de productkenmerken Fabrazyme. Retrieved 22 juni 2023, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>.
 30. EMA (2022). Samenvatting van de productkenmerken Replagal. Retrieved 22 juni 2023, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>.
 31. EMA (2016). Galafold: European public assessment report. Retrieved 27 juni, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/galafold-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 32. EMA (2009). Fabrazyme: European Public Assessment Report. Retrieved 27 juni 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>.
 33. EMA (2008). Replagal: European Public Assessment Report. Retrieved 27 juni 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>.