

agalsidase alfa (Replagal®)
agalsidase bèta (Fabrazyme®)

Disclaimer:

Een advies van het CVZ voor de continuering op de Beleidsregel weesgeneesmiddelen van de NZa bestaat uit twee onderdelen: de uitkomst van de wetenschappelijke beoordeling en de uitkomst van de maatschappelijke weging. De eerste beoordeling gebeurt onder verantwoordelijkheid van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), die hierover de Raad van Bestuur adviseert. De Advies Commissie Pakket (ACP) kan de Raad van Bestuur adviseren over de maatschappelijke weging. De Raad van Bestuur van het CVZ bepaalt het definitieve advies aan de minister, Nederlandse Zorgautoriteit, verzekeraars of aanbieders. In een aantal gevallen, zoals in bijgaand rapport, is een definitief CVZ-advies nog niet beschikbaar. Het CFH-traject is al wel afgerond. Het CVZ hecht aan de openbaarheid van de CFH-adviezen. Aan de inhoud van CFH-adviezen kunnen uitdrukkelijk geen rechten worden ontleend.

Farmacotherapeutisch rapport

Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie α -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry)

Inleiding

Dit rapport beoordeelt de therapeutische waarde van agalsidase alfa en agalsidase bèta bij de ziekte van Fabry, ten opzichte van 'geen enzymtherapie' en ten opzichte van elkaar. Het betreft een herbeoordeling. Bij de beoordeling in 2007 concludeerde de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) dat beide middelen een therapeutische meerwaarde hadden ten opzichte van 'geen enzymtherapie'. Dat was een voorwaarde voor voorlopige opname op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen. Om op de beleidsregel opgenomen te blijven, moeten de middelen 4 jaar na de voorlopige opname opnieuw worden beoordeeld. Deze herbeoordeling bepaalt of de middelen op de beleidsregel kunnen blijven.

Voor de herbeoordeling zijn aanvullende gegevens vereist over de farmacotherapeutische waarde van de middelen. Daarom is de herbeoordeling gebaseerd op niet alleen gegevens van gepubliceerde studies, maar ook op het 'uitkomstenonderzoek' dat de aanvrager van de herbeoordeling tussen 2007 (t = 0) en in 2011 (t = 4) heeft uitgevoerd.

Geneesmiddel [bron: 1B-teksten]

Toedieningsvormen. Agalsidase alfa 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie; flacons van 1 ml en 3,5 ml. Agalsidase bèta 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Geregistreerde indicaties. Agalsidase alfa: "langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan α -galactosidase A)." Agalsidase bèta: "langdurige enzym-substitutietherapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α -galactosidase A deficiëntie)."

Doseringen. Agalsidase alfa: 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken, als intraveneuze infusie. Agalsidase bèta: 1 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken, als intraveneuze infusie.

Werkingsmechanisme. Enzymtherapie vermindert de substraat-ophoping in lichaamssweefsels die is ontstaan door een tekort aan α -galactosidase A. Door vermindering van de ophoping wordt progressieve achteruitgang van orgaanfuncties voorkomen, gestabiliseerd of teruggedrongen.

Bijzonderheid. Agalsidase alfa is het menselijke eiwit α -galactosidase A dat met genetische manipulatietechnieken in een menselijke cellijn is gemaakt. Agalsidase bèta is een recombinante vorm van humaan α -galactosidase en wordt geproduceerd door recombinant DNA-technologie in Chinese hamsterovarium-cellen.

Samenvatting

Therapeutische waarde

Gunstige effecten. In kleine, kortdurende, placebogecontroleerde RCT's verbeterde agalsidase alfa enkele uitkomstmaten van nier- en hartfunctie, pijn en kwaliteit van leven en had agalsidase bèta effect op een samengesteld, klinisch eindpunt. Voor beide middelen leverden prospectieve, niet-vergelijkende studies aanwijzingen dat de meeste ziekte-uitkomsten gedurende enkele jaren behandeling verbeteren of gelijk blijven. Dit lijkt gunstiger dan het natuurlijk beloop, en wordt bevestigd in het uitkomstenonderzoek. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit tussen beide middelen.

Ongunstige effecten. Beide middelen hebben vergelijkbare bijwerkingen. Het vaakst komen lichte, infusiegerelateerde reacties voor.

Ervaring. De ervaring met beide middelen is beperkt.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van beide middelen is vergelijkbaar. Er gelden dezelfde contra-indicaties en interacties.

Gebruiksgemak. Agalsidase alfa is iets gemakkelijker in het gebruik dan agalsidase bèta.

Eindconclusie. Bij patiënten met de ziekte van Fabry heeft enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een therapeutische meerwaarde boven geen enzymtherapie.

Vergelijking tussen t = 0 en t = 4.

Bij de beoordeling voor voorlopige opname (t = 0) op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen (BWG) concludeerde de CFH in 2007 dat enzymtherapie een meerwaarde had boven geen enzymtherapie. Deze conclusie berustte op enkele kleine placebogecontroleerde RCT's en bijbehorende extensiestudies.

Tussen t = 0 en t = 4 zijn resultaten gepubliceerd van vooral prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. Ook zijn gegevens beschikbaar gekomen van patiënten met de ziekte van Fabry in Nederland. Deze bevindingen vormen een aanwijzing dat het behandelde ziektebeloop gunstiger is dan het natuurlijk beloop. Daarom luidt de eindconclusie nu dat bij patiënten met de ziekte van Fabry enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een therapeutische meerwaarde heeft boven geen enzymtherapie.

Ten opzichte van elkaar hebben agalsidase alfa en beta een gelijke therapeutische waarde, omdat er voor beide producten gelijksoortige aanwijzingen voor effectiviteit bestaan en ze overeenkomstig scoren voor de andere criteria, te weten ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

1. Aandoening^{1 2}

De ziekte van Fabry is een zeldzame, progressieve multisysteemaandoening. Door onvoldoende activiteit van het enzym α -galactosidase worden specifieke glycosfingolipiden niet afgebroken. Het gevolg is stapeling van die glycosfingolipiden, vooral globotriaosylceramide (Gb3).

Symptomen. De symptomen komen vooral voort uit stapeling van Gb3 in het vaatendotheel. Op de kinder- of puberleeftijd vormen periodieke pijn aanvallen in handpalmen en voetzolen (acroparesthesieën) het belangrijkste verschijnsel, vaak met temperatuurverhoging (Fabry-crisis). Andere karakteristieke symptomen zijn verwijde bloedvaatjes in de huid (angiokeratomen), deposities in het hoornvlies en verminderde of opgeheven zweetsecretie. Met het ouder worden komen functiestoornissen van nieren, hart en hersenen steeds meer op de voorgrond te staan. Deze leiden tot symptomen van nierinsufficiëntie, hartischemie, mitralisklepinsufficiëntie en (multipel) herseninfarcten. Er is een grote variabiliteit in manifestatie en ernst van de symptomen, die niet samenhangt met de (rest)activiteit van α -galactosidase. Vrouwen met een aangedaan X-chromosoom hebben i.h.a. minder ernstige symptomen dan mannen met de ziekte van Fabry.

Ontstaanswijze. Inactief of sterk verminderd actief α -galactosidase A is het gevolg van een gemuteerd gen op het X-chromosoom. Er zijn meer dan 200 verschillende mutaties bekend. Normaliter zorgt het enzym α -galactosidase A in lysosomen voor de afbraak van glycosfingolipiden met een terminale alfa-galactosylgroep. Glycosfingolipiden komen overal in het lichaam voor, onder andere als onderdeel van de celmembranen of als signaalmolecuul. Bij de ziekte van Fabry is het substraat Gb3 het meest voorkomende stapelingsproduct. De diverse glycolipiden zijn op zich niet toxisch, maar de stapeling ervan leidt tot diverse symptomen.

Prevalentie/incidentie. De geschatte prevalentie van dragerschap in Nederland is 1:40.000, hetgeen zou impliceren dat er ongeveer 400 patiënten in Nederland zijn. De incidentie-schattingen lopen uiteen van 1:23.000 tot 1:238.000 pasgeboren jongens. Op basis van het X-gebonden overervingspatroon zouden 2 x zoveel vrouwen als mannen de ziekte van Fabry hebben. De getallen zijn onzeker vanwege de grote variabiliteit van de symptomen, de zeldzaamheid van de ziekte en de onderdiagnostiek door onbekendheid met het klinische beeld.

Ernst. De morbiditeit en de sterfte worden veroorzaakt door de nierfunctiestoornissen, hartaandoeningen en herseninfarcten (tabel 1).³⁻⁸ De levensverwachting van patiënten is sterk verbeterd na de komst van nierfunctie-ervangende therapie. De mediane levensverwachting is nu bijna 60 jaar voor mannen en bijna 75 jaar voor vrouwen,^{6,9,10} dus circa 20 respectievelijk 10 jaar korter dan de levensverwachting in de algemene bevolking. Het verschil tussen de geslachten komt doordat de symptomen bij vrouwen 10-15 jaar later ontstaan dan bij mannen. Over de prevalentie van de diverse symptomen ontbreken precieze getallen, doordat studies naar het natuurlijk beloop heterogeen zijn.¹¹ Bovendien is het mogelijk dat patiënten met een lichte vorm van de ziekte niet worden gediagnosticeerd en dat hun gegevens dus niet in de databanken worden opgenomen. Ook gegevens van patiënten die overlijden tijdens de studieduur, worden niet geïncorporeerd in de registratiestudies.

Ziektelast. De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en de mogelijke verkorting van de levensduur. Er zijn geen gegevens beschikbaar over 'disability weights' voor de ziekte van Fabry uit de GBD-studie (2004) van de WHO.^{12,13} Dat betekent dat er moet worden bekeken in hoeverre er vergelijkbare aandoeningen voor deze 'disability weights' beschikbaar zijn. De morbiditeit en sterfte worden veroorzaakt door nierfunctiestoornissen (nierinsufficiëntie), hartaandoeningen (hartischemie en mitralisklepinsufficiëntie) en (multipel) herseninfarcten. Bij het vaststellen van de ziektelast voor deze patiënten kan worden gekeken naar aandoeningen zoals eindstadium-nierfalen (onbehandeld: ziektelast = 0,104) met nierdialyse (ziektelast = 0,290) en met niertransplantatie (ziektelast = 0,290); een getransplanteerde patiënt heeft echter een ziektelast van 0,110. Voor beroerte varieert de ziektelast tussen de 0,266 (langetermijn overleving na beroerte) en 0,920 (eerste beroerte). De ziektelast van hartischemie varieert tussen de 0,124 (angina pectoris) en 0,439 (acuut myocardinfarct). Op basis van deze gegevens zou de ziektelast van Fabry-patiënten variëren binnen de brede range van 0,104 tot 0,920. Het betreft inderdaad een erg heterogene patiëntenpopulatie, dus de verwachting is dat de ziektelast erg varieert tussen patiënten.

Daarnaast kan er voor de ziektelast-bepaling ook gekeken worden naar gegevens over de kwaliteit van leven. In de studie van Hoffmann et al. (2005) werd de utiliteit voor patiënten met de ziekte van Fabry via de EQ-5D-vragenlijst vastgesteld op 0,64 (voor aanvang van de behandeling) en 0,74 (na een jaar behandeling).¹⁴ In het uitkomstenonderzoek werden de utiliteiten op basis van de EQ-5D-scoringsprofielen geschat op 0,889 (asymptotisch) tot 0,660 (bij meerdere complicaties). Indien deze patiënten even lang zouden blijven leven als de normale populatie, zou de ziektelast (1 - utiliteit) kunnen worden geschat tussen de 0,111 en 0,36. Recente overlevingsgegevens laten

zien dat de mediane levensverwachting van mannen met de ziekte van Fabry nu bijna 60 jaar is en voor vrouwen bijna 75 jaar, dus circa 20 respectievelijk 10 jaar korter dan de levensverwachting van de algemene bevolking.^{9,10} Patiënten met de ziekte van Fabry leven dus in het algemeen korter dan andere mensen in de algemene bevolking, zodat de verloren levensjaren ook bij de bepaling van de ziektelast dienen te worden meegenomen.

De ziektelast blijkt dus sterk afhankelijk van de ziektefase waarin de patiënt zich bevindt. De ziektelast zal dus, gezien de grote afname van de levensverwachting, aanzienlijk hoger zijn dan op basis van disutiliteiten is vastgesteld. Op grond van de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, kan de levensverwachting worden berekend. Uit het uitkomstenonderzoek bleek de gemiddelde leeftijd bij diagnose bij mannen circa 40 jaar te zijn en bij vrouwen 47 jaar. Als we aannemen dat de Nederlandse EQ-5D-waarde voor een gezond persoon op 1 ligt, kan de ziektelast op basis van de EQ-5D-gewichten en mediane levensverwachting van Fabry-patiënten als volgt geschat worden:

Ziektelast = aantal verloren QALY's / resterende QALY-verwachting zonder ziekte

Ziektelast mannen hoog = $((1 - 0,66) \times 20 + 20) / (1 \times 40) = 0,67$.

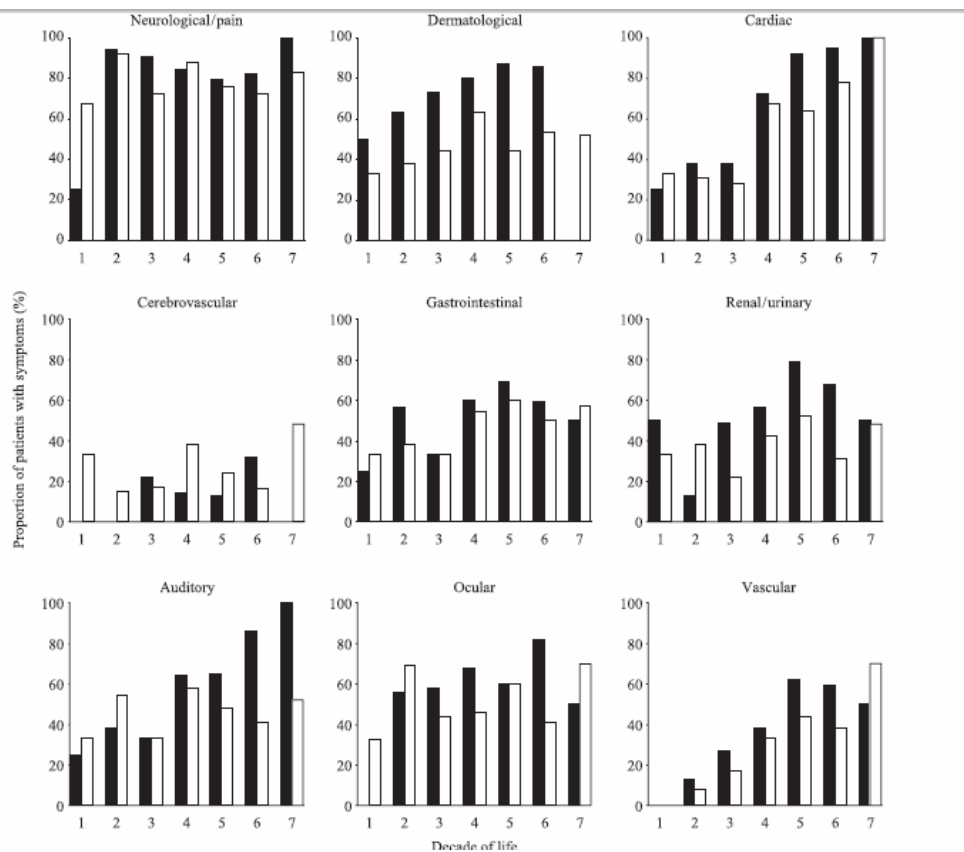
Ziektelast mannen laag = $((1 - 0,889) \times 20 + 20) / (1 \times 40) = 0,56$.

Ziektelast vrouwen hoog = $((1 - 0,66) \times 28 + 10) / (1 \times 38) = 0,51$.

Ziektelast vrouwen laag = $((1 - 0,889) \times 28 + 10) / (1 \times 38) = 0,35$.

De gemiddelde ziektelast voor mannen bij wie de ziekte van Fabry wordt gediagnosticeerd op 40-jarige leeftijd, ligt dan tussen de 0,56 en 0,67. De gemiddelde ziektelast voor vrouwen bij wie de ziekte van Fabry wordt gediagnosticeerd op 47-jarige leeftijd, ligt dan tussen de 0,35 en 0,51.

Behandeling. De behandeling is gericht op het verminderen van symptomen en het vertragen en voorkómen van ziekte-progressie. Symptomatische behandeling bestaat uit onder andere nierdialyse en -transplantatie bij nierinsufficiëntie, behandeling van hartritme stoornissen (anti-aritmica, pacemaker en ICD-implantatie), en pijnbestrijding met carbamazepine.^{15a} Enzymtherapie wordt gestart als er duidelijke symptomen zijn die samenhangen met de ziekte van Fabry. Agalsidase alfa en agalsidase bèta zijn sinds 2001 geregistreerd voor enzymtherapie bij deze ziekte. De keuze voor het ene of het andere middel berust op de keuze van de patiënt, de infusieduur (korter voor agalsidase alfa) en de ontwikkeling van antistoffen die de respons mogelijk kunnen verminderen (vaker bij agalsidase bèta, waarbij de respons behouden blijft vanwege de hoogte van de dosering; bij antistoffen tegen alfa kan worden geswitcht naar agalsidase bèta, dat hoger wordt gedoseerd dan agalsidase alfa).



Figuur 1. Symptomen en klinische manifestaties bij patiënten met de ziekte van Fabry naar leeftijd (in decaden) ten tijde van inclusie in de Fabry Outcome Survey, bij homozygote mannen (dichte balken) en heterozygote vrouwen (open balken).³

Tabel 1. Natuurlijk beloop bij de ziekte van Fabry: weergegeven zijn percentages patiënten					
	<i>Fabry Outcome Survey (Europa)^{3,4*}</i>	<i>Fabry Registry (Europa, VS)^{†5}</i>	<i>Dutch cohort (Nederland)^{†6}</i>	<i>Canadian Fabry Disease Initiative[‡] (Canada)⁷</i>	<i>Schiffmann (VS, Canada, Europa)^{§8}</i>
mannen					
aantal patiënten	201	713-910	27	95	279
leeftijd in jaren: gem. (SD) of mediane (uitersten)	36 (13)	37 (15)	42 (16-64)	39 (13)	39 (5-73)
% patiënten met:					
cardiovasculaire aandoeningen		19 [41]			49§
cerebrale complicaties	12	5 [10]	48 [46]		
beroerte		7 [38]		16	11 [42]
TIA					6 [41]
gehoorverlies of tinnitus	57		25		
linkerventrikelhypertrofie	46		61	59	
maagdarmsymptomen	55	19 [8]	33	81	
neuropathische pijn	76	9 [62]	82		
nierdialyse of -transplantatie	17	13 [38]			18 [40]
nierfunctiestoornis	44	17 [20]	63	47	
oogproblemen	62	11 [9]			
vrouwen					
aantal patiënten	248	430-775	44	149	168
leeftijd in jaren: gem. (SD) of mediane (uitersten)	38 (18)	41 (17)	41 (16-73)	44 (15)	45 (10-77)
% patiënten met:					
cardiovasculaire aandoeningen	59 [34]	10 [32]			35§
cerebrale complicaties	25 [39]	4 [26]	32 [52]		
beroerte	7 [50]	5 [43]		13	8 [45]
TIA	7 [43]				4 [43]
gehoorverlies of tinnitus	48 [30]		13		
linkerventrikelhypertrofie	26 [50]		63	35	
maagdarmsymptomen	50 [21]	13 [14]	12	70	
neuropathische pijn	57	41 [10]	23	56	
nierdialyse of -transplantatie	1 [40]	2 [38]			5 [42]
nierfunctiestoornis	40 [37]	11 [28]	48	54	
oogproblemen	50 [31]	12 [16]			

*Tussen vierkante haken staat de gemiddelde leeftijd bij de eerste symptomen.

†Tussen vierkante haken staat de mediane leeftijd bij de eerste symptomen.

‡In het Canadese onderzoek kreeg 34% enzymtherapie. Van de overige 66% voldeed 15% aan de criteria voor enzymtherapie en 51% niet.

§Mannen: myocardinfarct: 3%; hart-interventie: 7%; angina pectoris: 13%; hartfalen: 4%; ritmestoornis: 42%.

Vrouwen: myocardinfarct: 3%; hart-interventie: 5%; angina pectoris: 14%; hartfalen: 1%; ritmestoornis: 27%.

2. Beoordeling op t = 0

Bij de beoordeling in 2007 (t = 0) oordeelde de CFH dat enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta bij de behandeling van ziekte van Fabry een meerwaarde had boven een behandeling zonder deze middelen. De onderbouwing staat in tabel 2a. De conclusies staan in tabel 2b.

Tabel 2a. Belangrijkste klinische studies die op t = 0 zijn betrokken in de beoordeling van enzymtherapie bij de ziekte van Fabry			
<i>1^e auteur; jaar van publicatie</i>	<i>studie-opzet (niveau van bewijs)*</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>controle</i>
<i>interventie: agalsidase alfa 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv</i>			
Schiffmann; ¹⁶ 2001	gerandomiseerd dubbelblind (B)	26	placebo
Schiffman; ¹⁷ 2006	open-label verlenging van Schiffmann 2001 (C)	25	-
Beck; ¹⁸ 2004	prospectief niet-vergelijkend (C)	314	-
<i>interventie: agalsidase bèta 1 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv</i>			
Eng; ¹⁹ 2001	gerandomiseerd dubbelblind (B)	58	placebo
Banikazemi; ²⁰ 2007	gerandomiseerd dubbelblind (B)	82	placebo
Wilcox; ²¹ 2004	open-label verlenging van Eng 2001 (C)	58	-

*(B) = vergelijkend onderzoek, anders dan gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit.
(C) = niet-vergelijkend onderzoek.

Tabel 2b. Conclusies in de CFH-beoordeling op t = 0		
	<i>agalsidase alfa</i>	<i>agalsidase bèta</i>
conclusie over therapeutische waarde	Bij de behandeling van ziekte van Fabry heeft agalsidase alfa een meerwaarde ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en bèta of over de juiste onderhoudsdosering.	Bij de behandeling van ziekte van Fabry heeft agalsidase bèta een meerwaarde ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en bèta of over de juiste onderhoudsdosering.
gunstige effecten	Zowel agalsidase alfa als bèta is werkzaam in het verminderen van de linkerventrikelhypertrofie en geeft een functieverbetering te zien van het hart. Het blijkt van belang dat tijdig met de behandeling wordt gestart, omdat bij aanwezigheid van myocardfibrose en/of nierfunctiestoornissen de werkzaamheid op deze parameter vermindert. Toepassing van agalsidase alfa of bèta stabiliseert de nierfunctie of vertraagt de progressie tot terminaal nierfalen en noodzakelijke dialyse. Alleen van agalsidase bèta is een relatief groot onderzoek op harde eindpunten gepubliceerd. Hieruit komt naar voren dat behandeling met agalsidase bèta effectief is ten aanzien van een samengesteld eindpunt (renaal, cardiaal, cerebrovasculair en overlijden).	Zowel agalsidase alfa als bèta is werkzaam in het verminderen van de linkerventrikelhypertrofie en geeft een functieverbetering te zien van het hart. Het blijkt van belang dat tijdig met de behandeling wordt gestart, omdat bij aanwezigheid van myocardfibrose en/of nierfunctiestoornissen de werkzaamheid op deze parameter vermindert. Toepassing van agalsidase alfa of bèta stabiliseert de nierfunctie of vertraagt de progressie tot terminaal nierfalen en noodzakelijke dialyse. Alleen van agalsidase bèta is een relatief groot onderzoek op harde eindpunten gepubliceerd. Hieruit komt naar voren dat behandeling met agalsidase bèta effectief is ten aanzien van een samengesteld eindpunt (renaal, cardiaal, cerebrovasculair en overlijden).
ongunstige effecten	Bij gebruik van agalsidase alfa is er een geringer risico van de vorming van IgG-antistoffen en van infusiegerelateerde reacties dan bij gebruik van agalsidase bèta.	Bij gebruik van agalsidase bèta is er mogelijk een groter risico van de vorming van IgG-antistoffen en van infusiegerelateerde reacties dan bij gebruik van agalsidase alfa.
ervaring	De ervaring van agalsidase alfa en bèta is vergelijkbaar en is beperkt.	De ervaring van agalsidase alfa en bèta is vergelijkbaar en is beperkt.
toepasbaarheid	De toepasbaarheid van beide enzympreparaten is vergelijkbaar wat betreft de contra-indicaties, interacties en gebruik bij kinderen. Er is meer bekend over gebruik van agalsidase alfa bij vrouwen en tijdens de zwangerschap.	De toepasbaarheid van beide enzympreparaten is vergelijkbaar wat betreft de contra-indicaties, interacties en gebruik bij kinderen. Er is meer bekend over gebruik van agalsidase alfa bij vrouwen en tijdens de zwangerschap.
gebruiksgemak	Agalsidase alfa heeft een groter gebruiksgemak dan agalsidase bèta.	Agalsidase bèta 1,0 mg/kg heeft een minder groot gebruiksgemak dan agalsidase alfa 0,2 mg/kg.

3. Beoordelingsmethode op t = 4

Vergelijkende behandeling

Indien er een indicatie is voor enzymtherapie, bestaat de standaardbehandeling uit agalsidase alfa of agalsidase bèta (zie paragraaf 'Aandoening', subkopje 'Behandeling'). Omdat op t = 0 enzymtherapie is vergeleken met 'geen enzymtherapie', bepalen we ook in dit rapport de waarde van de middelen in placebogecontroleerd onderzoek. Daarnaast worden agalsidase alfa en bèta met elkaar vergeleken.

Beoordeelde uitkomstmaten

In dit rapport is de effectiviteit van agalsidase alfa en bèta beoordeeld op de uitkomstmaten die een weergave zijn van de belangrijkste symptomen van de ziekte van Fabry. Dat zijn: nier- en hartfunctiestoornissen en neurologische complicaties zoals pijn en herseninfarcten (zie paragraaf 1. 'Aandoening'). Ook RCT's naar gehoor zijn opgenomen. Daarnaast is gekeken naar gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven. De surrogaat-uitkomstmaat 'linkerventrikelhypertrofie' is wel in de beoordeling betrokken, maar de Gb3-concentratie is buiten beschouwing gelaten.

Literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 18 augustus 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: agalsidase, Replagal, Fabrazyme, Fabry. Er waren verschillende gepubliceerde systematische reviews, maar alle zonder meta-analyse. Daarom hebben we de beoordeling gebaseerd op alle gevonden gerandomiseerde trials en op prospectieve, niet vergelijkende studies indien ze waardevolle informatie konden toevoegen aan de RCT's. Dat was het geval als het onderzoek > 25 patiënten omvatte per onderzoeksarm, als het een extensie van een RCT was, of als het kinderen betrof omdat over hen geen prospectieve vergelijkende studies zijn gepubliceerd. Onderzoeken werden bovendien alleen geïnccludeerd indien agalsidase alfa of bèta was gebruikt in de geregistreerde dosering en voor zover klinische uitkomstmaten waren gehanteerd. Tabel 3 geeft weer welke van de gevonden studies zijn gebruikt.

Uitkomstenonderzoek [bron: dossier]

Zowel retrospectief als prospectief zijn gegevens verzameld van alle patiënten met de ziekte van Fabry die bekend waren in het landelijke referentiecentrum, het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

De retrospectief verzamelde gegevens betreffen een momentopname (dwarsdoorsnede) vóór de introductie van enzymtherapie (116 volwassenen + 26 kinderen = 142 patiënten). Van 99 volwassen patiënten waren gegevens beschikbaar over de periode die 6 maanden voor aanvang van enzymtherapie begon en 4 weken erna eindigde.

De prospectief verzamelde gegevens betreffen deels dezelfde 116 volwassen patiënten.

- Gegevens over het natuurlijk beloop (januari 1999-juli 2010) werden verzameld bij 81 patiënten. Van 68 van hen waren gegevens verkregen na een follow-upduur ≥ 3 maanden. Deze groep bestond uit 31 onbehandelde patiënten en 37 patiënten totdat ze begonnen met enzymtherapie.

- Gegevens over het ziektebeloop tijdens behandeling met agalsidase alfa of bèta (januari 2002-juli 2010) werden verzameld bij 75 patiënten. Van 68 van hen waren gegevens verkregen na een follow-upduur ≥ 6 maanden. Deze groep omvatte ook de genoemde 37 patiënten, maar dan vanaf het moment dat ze begonnen met enzymtherapie.

Van de 36 mannen die enzymtherapie kregen en van wie gegevens beschikbaar waren, hadden 5 (14%) al eindstadium nierfalen, 11 (31%) een cardiale complicatie en 4 (11%) hadden een beroerte gehad. Van de 31 vrouwen had 1 (3%) al eindstadium nierfalen, hadden 4 (13%) een cardiale complicatie en had 1 (3%) een beroerte gehad. De gemiddelde leeftijd van de mannen was 41 jaar (SD: 15) en van de vrouwen 46 jaar (SD: 13) [bron: dossier; appendix 3.6].

De dosering agalsidase alfa of bèta was in principe volgens de 1B-tekst, maar 13 patiënten gebruikten agalsidase bèta in een lage dosering (0,2 mg/kg/2 weken) gedurende mediaan 2,2 jaar (uitersten: 0,7-6,3). De redenen hiervoor waren onder meer deelname aan een trial (waarin geen effectverschil bleek tussen agalsidase alfa of beta, beide 0,2 mg/2 weken; Vedder et al. 2007) en een tijdelijk tekort aan dit middel. Alle patiënten kregen op indicatie ook ondersteuning in de vorm van ace-remmers, angiotensine-2-antagonisten, anticoagulantia, anti-aritmica en pijnmedicatie.

Er werden gegevens verzameld over nierfunctie, hartgrootte en wittestofafwijkingen in de hersenen.

Voor dit Farmacotherapeutisch rapport zijn vooral de ziekte-uitkomsten van belang van de patiënten die vergelijkbaar zijn wat betreft ziekte-ernst, maar verschillen in behandeling. Deze gegevens zijn geput uit bovengenoemde prospectieve en retrospectieve verzamelingen (zie rapport Uitkomstenonderzoek, cohorten ERT-S en NH-S; ERT = enzymsuppletie therapie, NH = natuurlijk beloop; S = met symptomen).

Tabel 3. Klinische studies die op t= 4 zijn betrokken in de beoordeling van enzymtherapie bij de ziekte van Fabry

<i>Te auteur; jaar van publicatie</i>	<i>studie-opzet (niveau van bewijs)*</i>	<i>patiënten aantal</i>	<i>geslacht, leeftijd</i>	<i>controle</i>	<i>behandel- en follow- upduur in jaren</i>	<i>klinische uitkomstmaten</i>
interventie: agalsidase alfa 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv						
Schiffmann; ¹⁶ 2001	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	26	man: 100% 19-47 jaar	placebo	0,5	nierfunctie, pijn, kwaliteit van leven
Hajioff; ²² 2003	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	15	man: 100% 25-49 jaar	placebo	0,5	gehoor
Hughes; ²³ 2008	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	15	man: 100% 23-51 jaar	placebo	0,5	hartgrootte en -functie
Mehta; ²⁴ 2009	prospectief, niet- vergelijkend (C) [Fabry Outcome Survey]	181	man: 70% gem. 39 jaar (SD: 12)	-	5	nierfunctie, hartgrootte en -functie, pijn, kwaliteit van leven
Schiffman; ¹⁷ 2006	prospectief, niet- vergelijkend (C); open-label verlenging van Schiffmann 2001	25	zie Schiffmann 2001	-	4	nierfunctie
Hajioff; ²⁵ 2003	prospectief, niet- vergelijkend (C); open-label uitbreiding en verlenging van Hajioff 2003	25	man: 92%; 16-56 jaar	-	3	gehoor
kinderen:						
Ries; ²⁶ 2006	prospectief, niet- vergelijkend (C)	24	man: 79% 6-18 jaar	-	0,5	nierfunctie, hartfunctie, pijn
Schiffmann; ²⁷ 2010	prospectief, niet- vergelijkend (C)	17	man: 94% 7-18 jaar	-	3,5	nierfunctie, hartgrootte, pijn
Ramaswami; ²⁸ 2011	prospectief, niet- vergelijkend (C)	98	man: 65% 6-18 jaar	-	2	nierfunctie, hartgrootte
interventie: agalsidase bèta 1 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv						
Eng; ¹⁹ 2001	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	58	man: 97% 17-61 jaar	placebo	0,5	pijn, kwaliteit van leven
Bierer; ²⁹ 2006	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	6	man: 83% 20-47 jaar	placebo	1,5	inspanningsvermogen: maximale zuurstofopname bij piekbelasting (VO2 max)
Banikazemi; ²⁰ 2007	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	82	man: 88% gem. 47 (agal) resp. 44 jaar (plac)	placebo	gem. 1,5 (max: 3)	samengestelde uitkomstmaat van nier-, hart- en neurologische gebeurtenissen
Watt; ³⁰ 2010	prospectief, niet- vergelijkend (C) [Fabry Registry]	130	man: 55% 16-71 jaar	-	2	kwaliteit van leven
Wilcox; ²¹ 2004 en Germain; ³¹ 2007	prospectief, niet- vergelijkend (C); open-label verlenging van Eng 2001	58	zie Eng 2001	-	3 en 5	nierfunctie, pijn

<i>kinderen:</i>						
Wraith; ³² 2008	prospectief, niet-vergelijkend (C)	16	man: 88% 8-15 jaar	-	1	nierfunctie, hartfunctie

interventie: agalsidase alfa of agalsidase beta, 0,2 of 1,0 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv
zie tekst 'Uitkomstenonderzoek'

Grijs gearceerd: artikelen ook gebruikt in de beoordeling in 2007, op t = 0.

*(B) = vergelijkend onderzoek, anders dan gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit.

(C) = niet-vergelijkend onderzoek.

Tabel 3b. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1° auteur; jaar van publicatie</i>	<i>soort onderzoek</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Beck 2004 en Hoffmann 2005; ^{14 18}	prospectieve patiëntenregistratie Fabry Outcome Survey	vervangen door publicatie na langere follow-up (Mehta et al., zie tabel 3)
Vedder; ^{15b} 2008	RCT	vergelijking tussen doseringen 0,2 mg en 1,0 mg, zonder onderscheid tussen middelen alfa en bèta
Breunig; ³³ 2006	prospectief, niet-vergelijkend, n = 25	bevindingen beschreven per subgroep van 8, 9 en 7 patiënten met resp. goede, matige en slechte nierfunctie
Weidemann; ³⁴ 2009	prospectief, niet vergelijkend, n = 32, deels dezelfde patiënten als Breunig 2006	bevindingen beschreven per subgroep van resp. 12, 11 en 9 patiënten met resp. geen, matige en ernstige hartfibrose
Warnock; ³⁵ 2011	prospectieve patiëntenregistratie Fabry Registry	prognostische factoren voor de nierfunctie beschreven, maar niet de ziekte-uitkomsten die een aanwijzing zijn voor de effectiviteit

Grijs gearceerd: artikel ook gebruikt in de beoordeling in 2007, op t = 0.

4. Therapeutische waarde op t = 4

De therapeutische waarde van agalsidase alfa en van agalsidase bèta op t = 4 is beoordeeld op de beschikbare gegevens voor de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Daarbij wegen de gunstige en de ongunstige effecten het zwaarst. Op een aantal plaatsen is aangegeven welke gegevens nieuw zijn t.o.v. de beoordeling op t = 0.

4a. Gunstige effecten

Tussen t = 0 en t = 4 zijn enkele nieuwe studies gepubliceerd, namelijk 1 RCT over de hartgrootte en -functie (alfa: Hughes 2008) en 2 prospectieve, niet-vergelijkende studies met diverse uitkomstmaten (alfa: Fabry Outcome Survey; Mehta 2009; bèta: Fabry Registry; Watt 2010). Ook zijn 2 RCT's en 1 extensiestudie naar effectiviteit op gehoorverlies resp. inspanningsvermogen toegevoegd (Hajioff 2003; Bierer 2006). Verder zijn 4 kleine, niet-vergelijkende studies onder kinderen gepubliceerd (zie tabel 3). Daarnaast heeft de aanvrager een zogenoemd uitkomstenonderzoek verricht.

Evidentie

De totale evidentie op t = 4 bestaat uit placebogecontroleerde RCT's, prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken en het uitkomstenonderzoek (tabel 4-7). Er is geen direct vergelijkend, prospectief onderzoek met agalsidase alfa en bèta in de geregistreerde doseringen gepubliceerd. In het uitkomstenonderzoek zijn de patiëntengroepen niet ingedeeld naar het product dat ze gebruikten.

De klinisch relevante uitkomstmaten die het best zijn onderzocht, zijn: nierfunctie, hartgrootte en -functie, pijn en kwaliteit van leven (zie tabel 3 en 4-7). Nierfunctie werd uitgedrukt in glomerulaire filtratiesnelheid of creatinineconcentratie, hartgrootte in linkerventrikelmassa, hartfunctie in ejectionfracatie en inspanningsvermogen en er werden vragenlijsten gebruikt om pijn en kwaliteit van leven te scoren. De Brief Pain Inventory (BPI) heeft een scorebereik van 0 (geen pijn) tot 10 (ernstige pijn), waarbij een verschil van 1 punt wordt beschouwd als klinische relevant.¹⁶ De McGill Pain Questionnaire heeft een scorebereik van 0 (geen pijn) tot 45 (ernstige pijn). De SF-36-score over kwaliteit van leven reikt van 0 (slechte kwaliteit) tot 100 (goede kwaliteit), waarbij een verschil van 3-5 punten als klinisch relevant geldt.

In 1 RCT, naar agalsidase bèta, was de primaire uitkomstmaat samengesteld uit deels 'hardere' uitkomsten, namelijk als de tijd tot nierfunctieverlies, hartinfarct of -aritmie, beroerte of TIA, of tot overlijden.²⁰ In deze studie was nierfunctieverlies gedefinieerd als een verhoging van de creatininespiegel met $\geq 33\%$ van de uitgangswaarde of als terminaal nierfalen waarbij dialyse of transplantatie noodzakelijk was. Een cardiale gebeurtenis was gedefinieerd als een myocardinfarct, nieuwe hartaritmie waarvoor medicatie, een pacemaker, cardioversie of implantatie van een defibrillator noodzakelijk was, instabiele angina pectoris, of als verergering van hartfalen waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was.

Agalsidase alfa. Op t = 4 waren er over alle uitkomstmaten nieuwe gegevens t.o.v. t = 0. In alle beschikbare RCT's waren enkele effectverschillen tussen agalsidase alfa en placebo statistisch significant (tabel 4). De prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken laten een positief of een stabiel beeld zien, behalve voor de nierfunctie.

Per uitkomstmaat zijn de bevindingen als volgt: agalsidase alfa:

- vertraagt mogelijk achteruitgang van nierfunctie. In de RCT nam de klaring iets toe bij gebruik van agalsidase alfa en in de placebogroep nam de klaring af tot onder de ondergrens van de referentiewaarden. In het prospectief niet-vergelijkende onderzoek verslechterde de nierfunctie tijdens de behandeling.
- vermindert mogelijk linkerventrikelhypertrofie. In de RCT was dat alleen bij MRI-meting het geval, maar in het prospectieve onderzoek was er ook na 4-5 jaar een afname van de linkerventrikelmassa. Niet onderzocht is of deze afname gepaard gaat met minder myocardinfarcten.
- vermindert pijn. In de RCT was het verschil met placebo statistisch significant en ook klinisch relevant want op de BPI-pijnscore is een verschil van 1 punt klinisch relevant.¹⁶ Daarbij verminderde het percentage patiënten dat pijnmedicatie gebruikte in de behandelgroep wel en in de placebogroep niet. In het prospectief niet-vergelijkende onderzoek was de pijnvermindering na 1 jaar niet significant, maar na 4-5 jaar wel en ook klinisch relevant.
- verbetert mogelijk de kwaliteit van leven. Het verschil is statistisch significant in zowel de RCT als het prospectieve niet-vergelijkende onderzoek, maar het is onduidelijk of de verbetering klinisch relevant is.

- heeft nauwelijks effect op gehoorverlies. In de RCT verslechterde het gehoor, net als in de placebogroep. In het niet-vergelijkende vervolgonderzoek ging enzymtherapie gepaard met een verbetering van enkele decibellen die wel statistisch significant was, maar te klein om klinisch relevant te zijn.

Op basis van de gepubliceerde studies is er geen verschil tussen mannen en vrouwen aangetoond in effectiviteit van agalsidase alfa.^{36 37}

Agalsidase bèta. De nieuwe gegevens sinds de beoordeling op t = 0 betreffen een kleine RCT naar inspanningsvermogen (verschil: ns) en een niet-vergelijkend onderzoek naar kwaliteit van leven (niet-conclusief). In de RCT's waren er geen statistisch significante effectverschillen tussen agalsidase bèta en placebo (tabel 5). Voor de samengestelde uitkomstmaat met 'harde' uitkomstmaten was de p-waarde voor het verschil 0,06 (zie voetnoot* in tabel 5).

Per uitkomstmaat zijn de bevindingen als volgt: agalsidase bèta:

- vertraagt mogelijk achteruitgang van de nierfunctie. In de RCT's verslechterde de nierfunctie evenveel als bij placebogebruik, maar in het prospectieve niet-vergelijkende onderzoek bleef de nierfunctie gelijk.

- heeft geen effect op de hartfunctie. In de 2 RCT's was er geen verschil met de placebogroep.

- vermindert mogelijk pijn. In de RCT nam de pijn net zoveel af als bij gebruik van placebo. Ook in het prospectieve niet-vergelijkende onderzoek verminderde de pijn.

- verbetert mogelijk de kwaliteit van leven. In de RCT verbeterde de kwaliteit van leven op sommige aspecten, maar dat gebeurde ook in de placebogroep. In het prospectieve niet-vergelijkende onderzoek nam de kwaliteit van leven niet af.

Kinderen. In de prospectieve niet-vergelijkende studies waren er geen statistisch significante veranderingen in de gemiddelde waarden van nierfunctie, hartgrootte of pijn (gegevens niet getoond).^{26-28 32}

Uitkomstenonderzoek. In het retrospectieve dwarsdoorsnede-onderzoek had 40-60% van de patiënten (mediane leeftijd: 42 jaar) een nierfunctiestoornis, linkerventrikelhypertrofie en/of wittestofafwijkingen in de hersenen (tabel 6). Deze percentages komen overeen met de percentages over het natuurlijk beloop in paragraaf 1 'Aandoening' (zie tabel 1).

De ziekte-uitkomsten van behandelde en onbehandelde patiënten die vergelijkbaar waren omdat ze waren geselecteerd op ziekte-ernst, geven aanwijzingen dat behandelde patiënten minder vaak een complicatie krijgen dan de onbehandelde (tabel 7).

Agalsidase alfa en beta zijn in het uitkomstenonderzoek niet met elkaar vergeleken.

Discussie

De uitkomsten van de placebogecontroleerde RCT's met agalsidase alfa en bèta vormen geen sterke aanwijzing voor effectiviteit of ineffectiviteit van de middelen, omdat er weinig trials per middel waren die bovendien kort duurden vergeleken met het langdurige ziektebeloop.

De prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken omvatten meer patiënten en hebben een langere follow-up. In deze onderzoeken zijn er beperkte aanwijzingen dat de ziekte-uitkomsten gunstiger waren dan werd verwacht op grond van het natuurlijk beloop. Een hardere uitspraak is op grond van dergelijk, niet-vergelijkend onderzoek niet mogelijk.

Echter, het is duidelijk dat het onbehandelde beloop van deze ziekte ernstig is. Vitale organen (nieren, hart, hersenen) falen bij een aanzienlijk percentage van de patiënten op relatief jonge leeftijd (20-40e levensjaar; zie tabel 1 en figuur 1). Het behandelde beloop in de studies was op de meeste uitkomstmaten stabiel.

Ook duidelijk is dat een prospectief onderzoek waarin enzymtherapie wordt vergeleken met geen enzymtherapie, niet meer mogelijk is. Niet alleen door de geringe prevalentie en de progressieve aard van de ziekte, maar ook omdat enzymtherapie inmiddels de standaardbehandeling is.

Conclusie. In kleine, kortdurende, placebogecontroleerde RCT's verbeterde agalsidase alfa enkele uitkomstmaten van nier- en hartfunctie, pijn en kwaliteit van leven en had agalsidase bèta effect op een samengesteld, klinisch eindpunt. Voor beide middelen leverden prospectieve, niet-vergelijkende studies aanwijzingen dat de meeste ziekte-uitkomsten gedurende enkele jaren behandeling verbeteren of gelijk blijven. Dit lijkt gunstiger dan het natuurlijk beloop, en dat wordt bevestigd in het uitkomstenonderzoek. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit tussen beide middelen.

Tabel 4. Agalsidase alfa: ziekte-uitkomsten bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry

Bevindingen in gerandomiseerd onderzoek gedurende 6 maanden

	<i>agalsidase alfa</i>	<i>placebo</i>	<i>p</i>
nierfunctie	(<i>n</i> = 13)	(<i>n</i> = 11)	
gem. creatinineklaring in ml/min/1,73 m ² [referentiewaarde: 90-130] ¹⁶	93 -> 95	101 -> 85	ss
hartgrootte en -functie²³	(<i>n</i> = 7)	(<i>n</i> = 8)	
gem. linker ventrikelmassa in gr; verschil in gr, gemeten met MRI [verschil in gr/m ² , gecorrigeerd voor lichaamslengte]	276 -12 [-6]	248 +22 [+12]	ss
verschil in gr, gemeten met echografie	-20	+22	ns
gem. ejectiefractie in %	79 -> 81	80 -> 79	ns
gehoor*	(<i>n</i> = 7)	(<i>n</i> = 8)	
mediane verlies voor hoge tonen in dB ²²	20 -> 23	30 -> 35	ns
pijn	(<i>n</i> = 14)	(<i>n</i> = 12)	
gem. BPI-score ¹⁶	3,8 -> 2,7	5,4 -> 4,7	ss
% patiënten met pijnmedicatie ¹⁶	79 -> 50	92 -> 92	ss
kwaliteit van leven	(<i>n</i> = 14)	(<i>n</i> = 12)	
gem. pijn-gerelateerde KvL-score ¹⁶ [lager is beter]	3,2 -> 2,1	4,8 -> 4,2	0,05

Bevindingen in prospectief, niet-vergelijkend onderzoek

	<i>n</i>	<i>bij inclusie</i>	<i>na 1 jaar</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>bij inclusie</i>	<i>na 4-5 jaar</i>	<i>p</i>
nierfunctie								
gem. glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m ² ²⁴	121	85	82	ss	150	87	75	ss
idem ¹⁷ †					24	88	75	ss
hartgrootte - en functie²⁴								
gem. linkerventrikelmassa (gewicht in gr/m ² , gecorrigeerd voor lichaamslengte):								
wel linkerventrikelhypertrofie	23	69	58	ss	32	71	64	ss
geen linkerventrikelhypertrofie	17	39	35	ns	25	39	41	ns
gem. verkorting van de linkerkamerwand in % [ref.waarde: > 15%]:								
wel linkerventrikelhypertrofie	22	14	16	ss	29	14	15	ns
geen linkerventrikelhypertrofie	15	16	19	ss	21	17	18	ns
pijn								
gem. BPI-scores ²⁴	33	3,6	3,1	ns	53	3,7	2,5	ss
kwaliteit van leven								
gem. afwijking van EuroQol-scores ²⁴	41	-0,24	-0,15	ss	51	-0,24	-0,17	ss
gehoor*								
mediane verlies voor hoge tonen in dB ²⁵ ‡	25	24	na 1,5 jaar: + 1,5	ns	na 2,5 jaar: + 5,0	na 3,5 jaar: + 4,0		ss

Grijs gearceerd: artikelen ook gebruikt in de beoordeling in 2007, op t = 0.

ss = p < 0,05 voor het verschil tussen de onderzoeksgroepen (in de RCT's) of met de uitgangswaarde (in de niet-vergelijkende onderzoeken); ns = p > 0,05. BPI = Brief Pain Inventory; scorebereik: 0 (geen pijn) - 10 (ernstige pijn); een verschil van 1 punt wordt beschouwd als klinische relevant.¹⁶

*Iemand met een verlies van 0-20 dB geldt als 'goedhorend'. Bij een verlies van 20-40 dB is er sprake van lichte slechthorendheid en bij 40-70 dB verlies is er matige slechthorendheid. Fluisteren levert geluid met een volume van 20-30 dB en gewoon spreken 50-60 dB (www.oorakel.nl).

†Extensiestudie van de RCT met referentie 16.

‡Extensiestudie van de RCT met referentie 22.

Tabel 5. Agalsidase bèta: ziekte-uitkomsten bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry

Bevindingen in gerandomiseerd onderzoek gedurende 6 maanden (tenzij anders vermeld)			
	<i>agalsidase bèta</i>	<i>placebo</i>	<i>p</i>
nierfunctie	(<i>n</i> = 29)	(<i>n</i> = 29)	
mediane glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m ² [ref.waarde: > 80] ³¹	0-6 mndn: tussen 100 en 120	0-6 mndn: tussen 120 en 130	ns
gem. serum-creatinineconcentratie in micromol/l [ref.waarde: 53-133] ^{19 31}	(<i>n</i> = 29) 71 -> 80	(<i>n</i> = 29) 71 -> 71	ns
% patiënten met toename serumcreatinineconcentratie van 33%, of terminale nierinsufficiëntie ^{*20}	(<i>n</i> = 51) 20	(<i>n</i> = 31) 23	ns
hartfunctie			
% patiënten met aritmie, instabiele angina pectoris of myocardinfarct ^{*20}	(<i>n</i> = 51) 6	(<i>n</i> = 31) 13	ns
inspanningsvermogen: VO ₂ max; gem. follow-upduur: 18 maanden ²⁹	(<i>n</i> = 4) 1,7 -> 2,1	(<i>n</i> = 2) 1,5 -> 1,4	ns
pijn	(<i>n</i> = 29)	(<i>n</i> = 29)	
McGill-score ¹⁹	“significante afname op alle pijnscores”	“significante afname op alle pijnscores”	ns
kwaliteit van leven	(<i>n</i> = 29)	(<i>n</i> = 29)	
SF-36-score ¹⁹	“significante verbetering in rol van fysieke en emotionele beperkingen”	“significante verbetering in rol van fysieke beperkingen en pijn”	ns
beroerte of TIA	(<i>n</i> = 51)	(<i>n</i> = 31)	
% patiënten ^{*20}	0	6 [beroerte]	ns

Bevindingen in prospectief, niet-vergelijkend onderzoek										
	<i>n</i>	<i>bij inclusie</i>	<i>na 0-1 jaar</i>	<i>p</i>	<i>na 1-2 jaar</i>	<i>p</i>	<i>na 2-3 jaar</i>	<i>p</i>	<i>na 4-5 jaar</i>	<i>p</i>
nierfunctie										
gem. glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m ² 21 31 †	58	138; 110 ‡	circa 120	ns	circa 120	ns	130; 107 ‡	ns	circa 120	ns
pijn										
gem. McGill-score ³¹	58	1,56							0,93	ss
kwaliteit van leven										
gem. SF-36-scores: ³⁰										
mannen:	71									
fysiek		39	42	ss	43	ss	41	ns		
mentaal		46	49	ss	48	ns	47	ns		
vrouwen:	59									
fysiek		37	38	ns	39	ns				
mentaal		46	49	ss	49	ss				

Grijs gearceerd: artikelen ook gebruikt in de beoordeling in 2007, op t = 0.

ss = $p < 0,05$ voor het verschil tussen de onderzoeksgroepen (in de RCT's) of met de uitgangswaarde (in de niet-vergelijkende onderzoeken); ns = $p > 0,05$.

McGill Pain Questionnaire: 0 (geen pijn) - 45 (ernstige pijn).

'Short form'(SF)-36: 0 (slechte kwaliteit van leven) - 100 (goede kwaliteit van leven). Een verschil van 3-7 punten is klinisch relevant. De SF-36 meet fysiek functioneren, pijn, algemene gezondheidsbeleving en rol van fysieke beperkingen (samen: fysieke score), en sociaal functioneren, mentale gezondheid, vitaliteit en rol van emotionele beperkingen (samen: mentale score).

*Percentages patiënten bij wie de genoemde complicatie ontstond tijdens het onderzoek, met een gemiddelde follow-upduur van 18 maanden. De percentages patiënten met de primaire, samengestelde uitkomstmaat (nier-, hart- of hersen'event' of overlijden) waren resp. 27 (agalsidase) en 42 (placebo). De *p*-waarde voor het verschil in tijd tot klinische gebeurtenis was 0,06, na correctie voor proteinurie bij inclusie.²⁰ De studie was niet gepowerd voor het aantonen van verschillen op de afzonderlijke uitkomstmaten.

†Extensiestudie van de RCT met referentie 19.

‡De weergegeven waarden zijn voor de groep die na een half jaar placebo overging op agalsidase bèta en voor de groep die direct met agalsidase bèta begon. Gedurende 5 jaar behandeling bleef de mediane eGFR circa 120 ml/min/1,73 m².³¹

Tabel 6. Geen enzymtherapie: bevindingen van retrospectief, dwarsdoorsnede-‘uitkomstenonderzoek’ bij 99 volwassen patiënten [mediane leeftijd: 42 jaar] met de ziekte van Fabry; weergegeven zijn percentages patiënten

	mannen (n = 37)	vrouwen (n = 62)
glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m ²	(n = 37)	(n = 62)
> 130 (verhoogde nierfunctie)	19	7
90-130 (normale nierfunctie)	41	53
60-90 (licht nierfunctieverlies)	19	27
30-60 (matig nierfunctieverlies)	11	8
< 30 (zwaar nierfunctieverlies)	11	3
dialyse of transplantatie	0	2
	(n = 26)	(n = 50)
linkerventrikelhypertrofie*	50	30
	(n = 25)	(n = 58)
wittestofafwijkingen op MRI	60	55

*Definitie: mannen: > 51 gr/m², vrouwen: > 48 gr/m², gecorrigeerd voor lichaamslengte.

Tabel 7. Optreden van complicaties bij patiënten met en zonder enzymtherapie, die symptomen hadden van de ziekte van Fabry; weergegeven zijn aantallen (%) patiënten

	wel enzymtherapie (n = 58)	geen enzymtherapie (n = 42)
patiëntkenmerken:		
man	47	50
1 symptoom bij presentatie	52	38
≥ 2 symptomen of 1e complicatie bij presentatie	45	62
met rest-enzymactiviteit	5*	31*
1e complicatie:	15/58 (26%)	19/42 (45%)
hartstoornis	7	13
eindstadium nierfalen	4	1
beroerte	3	5
overlijden	1	0
mediane behandelduur	3,2 jaar (uitersten: 0,7-7,6)†	

*P < 0,05 voor het verschil tussen de groepen.

†P = 0,69 voor het verschil in tijd tot de 1e complicatie.

4b. Ongunstige effecten^{38 39}

De frequentste bijwerkingen van agalsidase alfa en van agalsidase bèta zijn: lichte infusiegerelateerde reacties met voornamelijk rillingen, koorts, blozen, hoofdpijn, misselijkheid en dyspneu. De ernstigste bijwerkingen zijn: anafylactische reactie, hypoxie en leukocytoclastische vasculitis.

Agalsidase alfa. Bijwerkingen van agalsidase alfa zijn gemeld in klinische studies in totaal 177 patiënten, onder wie 21 patiënten met terminale nierinsufficiëntie, 25 kinderen (leeftijd: 7 tot 17 jaar) en 17 vrouwelijke patiënten. Bijwerkingen traden op bij 14% van de volwassen patiënten. De meest voorkomende symptomen waren lichte, infusiegerelateerde reacties. In een aantal gevallen zijn ook cardiale gebeurtenissen als infusiereacties geïdentificeerd, zoals hartritme stoornissen (atriumfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachyarritmie), myocardischemie en hartfalen. De bijwerkingen die bij kinderen en adolescenten werden gemeld, waren over het algemeen gelijk aan de bijwerkingen die werden gemeld bij volwassenen.

Agalsidase bèta. Bijwerkingen van agalsidase bèta 1 mg/kg lichaamsgewicht zijn gemeld in klinische studies bij in totaal 168 patiënten (154 mannen en 14 vrouwen), die zijn behandeld met minimaal 1 infuus tot maximaal 5 jaar. De meeste bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de vorming van IgG-antilichamen en/of complementactivering. De bijwerkingen waren meestal licht tot matig van aard. Er zijn aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van een behandeling bij kinderen (ouder dan 7 jaar) niet afwijkt van dat bij volwassenen. Bij een beperkt aantal patiënten zijn IgE-antilichamen aangetoond.

Conclusie. Beide middelen hebben vergelijkbare bijwerkingen. Het vaakst komen lichte, infusiegerelateerde reacties voor.

4c. Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

Ervaring

Voor beide middelen heeft de EMA op 3 augustus 2001 een handelsvergunning afgegeven. Toch is de ervaring beperkt, omdat deze minder is dan 20.000 patiëntjaren.

Conclusie. De ervaring met beide middelen is beperkt.

Toepasbaarheid

Voor beide middelen geldt:

- Contra-indicaties. Er zijn geen specifieke contra-indicaties.

- Specifieke groepen. Er is onvoldoende bekend over het gebruik van de middelen bij leverinsufficiëntie, leeftijd ≤ 7 jaar of > 65 jaar. De dosering hoeft niet te worden aangepast bij nierinsufficiëntie en bij kinderen 8-16 jaar. Gebruik tijdens zwangerschap en combinatie met borstvoeding worden afgeraden.

- Interacties. De middelen mogen niet worden toegediend met chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine, omdat deze stoffen de activiteit van intracellulaire α -galactosidase kunnen remmen. Geneesmiddelinteracties die worden gemiddeld door cytochroom-P450, zijn onwaarschijnlijk.

Conclusie. De toepasbaarheid van beide middelen is vergelijkbaar. Er gelden dezelfde contra-indicaties en interacties.

Gebruiksgemak

Beide middelen worden intraveneus toegediend met een frequentie van 1x per 2 weken.

Agalsidase alfa wordt opgelost in flacons aangeleverd. De infusie ervan duurt 40 minuten. Het geheel van bereiden, aanprikken, aansluiten en afkoppelen duurt ongeveer 2 uur.

Agalsidase bèta wordt in poedervorm aangeleverd en moet nog worden opgelost. De infusie ervan duurt 90 minuten. Het geheel duurt ongeveer 3 uur.

Conclusie. Agalsidase alfa is iets gemakkelijker in het gebruik dan agalsidase bèta.

4d. Eindconclusie therapeutische waarde

Op t = 0 concludeerde de CFH dat enzymtherapie een meerwaarde had boven geen enzymtherapie. Op t = 4 zijn de meeste belangrijke studies (RCT's) dezelfde als op t = 0. Nieuw zijn gegevens van prospectieve niet-vergelijkende studies die zijn gepubliceerd (alfa: Fabry Outcome Survey; bèta: Fabry Registry) of door de aanvrager verzameld ('uitkomstenonderzoek').

Deze gegevens laten een overwegend positief of stabiel beeld zien, terwijl bekend is dat het natuurlijk ziektebeloop ongunstig is. De eindconclusie luidt daarom dat bij patiënten met de ziekte van Fabry enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een meerwaarde heeft boven geen enzymtherapie.

De therapeutische waarde van agalsidase alfa en bèta is gelijk, omdat er voor beide producten gelijksoortige aanwijzingen voor effectiviteit bestaan en ze overeenkomstig scores voor de andere criteria, te weten ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

5. Vergelijking tussen t = 0 en t = 4

Tabel 8. Agalsidase alfa voor de ziekte van Fabry: beoordeling op t = 0 en t = 4

	<i>t = 0; vergeleken met:</i>		<i>t = 4; vergeleken met:</i>	
	<i>placebo</i>	<i>agalsidase bèta</i>	<i>placebo</i>	<i>agalsidase bèta</i>
effectiviteit	>	=	=	=
bijwerkingen	>	>		=
ervaring		=		=
toepasbaarheid		=		=
gebruiksgemak		>		>
therapeutische waarde	>	?	>	=

Agalsidase alfa: >: gunstiger; =: gelijk; <: ongunstiger; ? = onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen.

Tabel 9. Agalsidase bèta voor de ziekte van Fabry: beoordeling op t = 0 en t = 4

	<i>t = 0; vergeleken met:</i>		<i>t = 4; vergeleken met:</i>	
	<i>placebo</i>	<i>agalsidase alfa</i>	<i>placebo</i>	<i>agalsidase alfa</i>
effectiviteit	>	=	=	=
bijwerkingen		<		=
ervaring		=		=
toepasbaarheid		=		=
gebruiksgemak		<		<
therapeutische waarde	>	?	>	=

Agalsidase bèta: >: gunstiger; =: gelijk; <: ongunstiger; ? = onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen.

6. Claim van de aanvrager en oordeel van de CFH

Claim van de aanvrager

“Agalsidase alfa en bèta hebben bewezen effectiviteit op afname van linkerventrikelmassa bij mannen en vrouwen, stabilisatie van nierfunctie en vermindering van pijnklachten gedurende een korte behandelperiode (1 jaar). Bij lange termijn analyse van agalsidase alfa en bèta blijkt dat de afname op de linkerventrikelmassa minder uitgesproken is bij mannen dan bij vrouwen. Daarnaast is het aannemelijk dat de effecten bij personen met een linkerventrikel hypertrofie met cardiale fibrose beperkt zijn. Dit geldt zowel voor agalsidase alfa als bèta. Een verminderde effectiviteit op de stabilisatie van de nierfunctie is ook aangetoond voor beide middelen bij patiënten met een slechte nierfunctie op start van therapie (CKD stadium II en hoger). Er zijn onvoldoende gegevens voor agalsidase alfa en agalsidase bèta beschikbaar van vergelijkende studies tussen agalsidase alfa en bèta om een definitieve uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit.”

Oordeel CFH over de claim van de aanvrager

Om effectiviteit van een therapie te bewijzen, is idealiter gerandomiseerd onderzoek nodig van voldoende kwaliteit en omvang. De gepubliceerde RCT's met agalsidase alfa en bèta zijn klein en kortdurend. Omdat de RCT's en de andere beschikbare onderzoeken aanwijzingen geven dat het beloop met enzymtherapie gunstiger is dan het natuurlijk beloop, meent de CFH dat enzymtherapie een meerwaarde heeft boven geen enzymtherapie. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over een eventueel verschil in effectiviteit van agalsidase alfa en agalsidase bèta. Mede op basis van de andere criteria kunnen de middelen als therapeutisch gelijkwaardig worden beschouwd.

7. Literatuur

- 1 Linthorst GE, Hollak CEM, Bosman DK, et al. De ziekte van Fabry: op weg naar een behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:2391-5.
- 2 Slee PHTJ, Boven LJ van, Slee DSJ. Ziekte van Fabry: gegevens van 4 families. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:2412-5.
- 3 Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236-42.
- 4 Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al.; European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43:347-52.
- 5 Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:184-92.
- 6 Vedder AC, Linthorst GE, Breemen MJ van, et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:68-78.
- 7 Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab.* 2010;99:367-73.
- 8 Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2102-11.
- 9 MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis* 2001;24 Suppl 2:13-4.
- 10 Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11:790-6.
- 11 Alfadhel M, Sirrs S. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:69-82.
- 12 Mathers C, Vos T, Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.
- 13 World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf
- 14 Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet.* 2005;42:247-52.

- 15a Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry Disease: Outcome of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE*. 2007;2:e598.
- 15b Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab*. 2008;94:319-25.
- 16 Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2743-9.
- 17 Schiffmann R, Ries M, Timmons M, et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:345-54.
- 18 Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:838-44.
- 19 Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al.; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345:9-16.
- 20 Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al.; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:77-86.
- 21 Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al.; International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75:65-74.
- 22 Hajioff D, Enever Y, Quiney R, et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26:787-94.
- 23 Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94:153-8.
- 24 Mehta A, Beck M, Elliott P, et al.; Fabry Outcome Survey investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009;374:1986-96.
- 25 Hajioff D, Goodwin S, Quiney R, et al. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;92:28-30.
- 26 Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006;118:924-32.
- 27 Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr*. 2010;156:832-7.
- 28 Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, et al.; on behalf of the FOS Investigators. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet*. 2011. [Epub ahead of print]
- 29 Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, et al. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:572-9.
- 30 Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2010;12:703-12.
- 31 Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1547-57.
- 32 Wraith JE, Tytki-Szymanska A, Guffon N, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*. 2008;152:563-70.
- 33 Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int*. 2006;69:1216-21.
- 34 Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119:524-9.
- 35 Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jul 29. [Epub ahead of print].
- 36 Whybra C, Miebach E, Mengel E, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Gen Med*. 2009;11:441-9.

- 37 Hughes DA, Romero MAB, Hollak CEM, et al. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS - the Fabry Outcome Survey. *Mol Gen Met.* 2011;103:207-14.
- 38 Replagal. Samenvatting van de productkenmerken.
www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf.
- 39 Fabrazyme. Samenvatting van de productkenmerken.
www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 februari 2012.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

agalsidase alfa en bèta

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 CFH beveelt enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta aan, omdat er aanwijzingen zijn dat deze middelen effectiever zijn dan geen enzymtherapie.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Weesgeneesmiddelen'

5 Feitelijk kostenbeslag rapport agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor de indicatie ziekte van Fabry

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de werkelijke kosten van agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen vastgelegde kosten criterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waarde bepaling, het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse de basis voor het besluit over continuering van opname van een geneesmiddel in de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen) en, in geval van een weesgeneesmiddel, het aantal academische ziekenhuizen waar behandeling plaatsvindt en het aantal patiënten per behandelend academisch ziekenhuis. Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moest worden opgenomen.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de continuering van opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

30 2.1 Indicatie

Agalsidase alfa en bèta zijn geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan α -galactosidase A).

35 Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen

Agalsidase alfa en bèta worden per 1 februari 2002 vergoed vanuit een subsidieregeling voor weesgeneesmiddelen aangezien de therapeutische waarde en doelmatigheid nog niet geheel duidelijk waren. Het doel van deze subsidie was dan ook om de therapeutische waarde en de doelmatigheid van de behandeling in de praktijk te onderzoeken terwijl tegelijkertijd de betreffende patiënten behandeld konden worden met het enig voor deze ziekte beschikbare middel.¹ Agalsidase alfa en bèta zijn in juni 2007 voorlopig opgenomen in de NZa beleidsregel Weesgeneesmiddelen (100% vergoeding). Op t=0 is voor agalsidase alfa een meerwaarde vastgesteld bij de behandeling van de ziekte van Fabry ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Op t=0 is voor agalsidase bèta ook een meerwaarde vastgesteld bij de behandeling van de ziekte van Fabry ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Er waren op t=0 nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te kunnen doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en bèta of over de juiste onderhoudsdosering.

50

2.2 Aantal patiënten

Voor een bepaling van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar (=2010) van de voorlopige opname is behandeld wordt gebruik gemaakt van data van het AMC, die het expertise centrum heeft waar de Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry worden behandeld. Het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam is het enige ziekenhuis dat de indicatie stelt voor behandeling met agalsidase alfa en bèta. Daar wordt de behandeling opgestart en de follow-up verricht. Het aantal Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry die in 2007 behandeld werden met agalsidase alfa of bèta was 46.¹ Hiervan werden 14 patiënten behandeld met agalsidase alfa, 8 patiënten

2011087611 agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase beta (Fabrazyme) feitelijk kostenbeslag

met agalsidase bèta 0,2mg/kg en 24 patiënten werden behandeld met agalsidase bèta 1,0 mg/kg. Uit de AMC data (tabellen toegevoegd aan het dossier) blijken op 1 maart 2011 **49 patiënten** initieel met agalsidase alfa behandeld te worden (waarvan 2 patiënten jonger dan 18 jaar) en **21 patiënten** werden initieel met agalsidase bèta behandeld. De aanzienlijke stijging in aantal patiënten komt enerzijds doordat in 2010 via een nieuwe patiënt uit een grote familie veel nieuwe patiënten zijn gediagnosticeerd. Anderzijds is er meer aandacht gekomen voor de ziekte van Fabry en voor het AMC als verwijscentrum voor de ziekte van Fabry. Voor het feitelijk kostenbeslag zijn het aantal patiënten op t=3 van belang (dus juni 2010). Volgens de AMC data werden op 30 maart 2010, **63 patiënten** (inclusief 2 patiënten jonger dan 18 jaar) met agalsidase alfa of bèta behandeld. Een onderscheid tussen beide middelen wordt hierbij niet gemaakt. De behandelindicatie enzymtherapie zijn dezelfde voor agalsidase alfa en agalsidase bèta. De keuze wordt bepaald door voorkeur van de patiënt, gebruiksgemak, antistofvorming en biochemische respons. Een aantal patiënten is tussentijds van middel geswitcht vanwege nieuwe resultaten uit klinische trials of een wereldwijd tekort aan agalsidase bèta (eind juli 2009). Voor dit tekort bleek het aantal patiënten dat behandeld werd met agalsidase alfa 'slechts' **19** te zijn.

Dosering en duur van het gebruik

De standaard dosering van agalsidase alfa is 0,2 mg per kg. lichaamsgewicht per 2 weken als intraveneuze infusie. De standaard dosering van agalsidase bèta is 1 mg per kg. lichaamsgewicht per 2 weken als intraveneuze infusie. Beide middelen zijn bedoeld als levenslange behandeling. Echter naar aanleiding van het uitkomstenonderzoek zullen de criteria in de toekomst worden aangescherpt middels door het AMC ontwikkelde stopcriteria. In die criteria wordt overwogen te stoppen met behandeling bij patiënten met klinische achteruitgang volgens deze criteria of bij wie zich eindorgaanfalen ontwikkelt of een comorbiditeit met een beperkte levensverwachting. Tot op heden werd een terughoudend beleid gevoerd bij deze patiënten maar ontbraken nog heldere criteria.

2.3 Kosten

De gemiddelde A.I.P. prijs van agalsidase alfa van 3,5 mg is € 1910.

De gemiddelde A.I.P. prijs van agalsidase bèta 35 mg is €3739,56 en van agalsidase bèta 5 mg is €540.

De gemiddelde kosten per patiënt behandeld met agalsidase alfa worden geschat op **€198.744** per jaar (tabel 1). De gemiddelde kosten per patiënt behandeld met agalsidase bèta worden geschat op **€194.740** per jaar (tabel 2). Bij de berekening van deze kosten is uitgegaan van een gemiddeld gewicht van een volwassene van 70 kg. Het berekende (mediane) gewicht bij start therapie van de volwassen Fabry patiënten in het uitkomstenonderzoek is 70.5 (range 55-105) kg. Bij patiënten met fors overgewicht wordt de dosering obv mg/kg gevolgd tot een BMI van 30 kg/m², het additionele gewicht boven een BMI van 30 wordt niet toegevoegd aan de te geven dosis.

Tabel 1 Schatting jaarlijkse geneesmiddelkosten agalsidase alfa per patiënt

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per agalsidase alfa flacon	€ 1910		Informatie van Shire
Aantal mg agalsidase alfa per flacon	3,5	mg	Informatie van Shire
Geneesmiddelkosten per mg	€ 546		€ 1910/ 3,5 mg
Gemiddelde dosering per 2 weken per patiënt van 70 kg	14	mg	0,2*70
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€ 198.744		€ 546 * 14 mg * 26 (frequentie)

Tabel 2 Schatting jaarlijkse geneesmiddelkosten agalsidase bèta per patiënt

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per agalsidase bèta flacon	€ 3739,56		Z-Index
Aantal mg agalsidase alfa per flacon	35	mg	Z-Index
Geneesmiddelkosten per mg	€ 107		€ 3739,56/ 35 mg
Gemiddelde dosering per 2 weken per patiënt van 70 kg	70	mg	1*70 € 107 * 70 mg * 26 (frequentie)
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€ 194.740		

3. Feitelijk kostenbeslag

5 Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van de omzetgegevens agalsidase alfa en bèta op basis van de netto verkoopbedragen (omzet) in 2010 zoals aangeleverd door de twee fabrikanten.

Agalsidase alfa: : 4.873 vials * €1.910 = **€ 9.307.430.**

Agalsidase bèta: 366 vials (35 mg) * € 3739,56= € 1.368.678.

1.016 vials (5 mg) * € 540= € 548.640

10 € 1.368.678 + € 548.640= **€ 1.917.318.**

Volgens de aanvrager komt off label gebruik van agalsidase alfa en bèta niet voor. Omdat agalsidase alfa en bèta slechts voor één indicatie geregistreerd staan en off label gebruik niet voorkomt volstaat voor het feitelijk kostenbeslag een overzicht van de omzetgegevens. De gegevens zoals hierboven beschreven betreffende agalsidase alfa zijn echter geen feitelijke omzetgegevens maar een schatting door middel van het werkelijk aantal gebruikte vials. De schattingen op basis van de NZa gegevens komen op €10 miljoen voor agalsidase alfa (tabel 3) en op €2.2 miljoen voor agalsidase bèta.

Tabel 3 Omzetgegevens agalsidase alfa en bèta op t=3 (2010)

Product	Omzet * €1.000*	Nacalculatie netto inkoopkosten NZa * €1.000
Agalsidase alfa	9.307	10.000
Agalsidase bèta	1.917	2.200

20 * Bron: onbekend

In 2010 zou de agalsidase alfa omzet dan gelijk zijn aan een bedrag tussen de **€9.3 en €10 miljoen** en van agalsidase bèta tussen de **€1.9 en €2.2 miljoen**. Het kostenbeslag voldoet daarmee aan het kostencriterium van € 600.000 per academisch centrum (alleen AMC).

4. Referenties

30 1. Kostenprognose agalsidase alfa (Replagal) en agalsidase bèta (Fabrazyme), 2007

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Weesgeneesmiddelen'

Rapport uitkomstenonderzoek agalsidase alfa en bèta (Replagal® en Fabrazyme®) bij de ziekte van Fabry

5

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een rapport uitkomstenonderzoek vastgesteld voor de herbeoordeling van agalsidase alfa en bèta (Replagal® en Fabrazyme®) voor continuering op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie ziekte van Fabry enerzijds de doeltreffende toepassing van agalsidase alfa en bèta te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van agalsidase alfa en bèta in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

10

Doeltreffende toepassing:

15

Vraagstelling

Inzicht verschaffen in de effectiviteit, kosten en utiliteiten van enzym replacement therapie (ERT) voor mannen en vrouwen met de ziekte van Fabry.

20

Patiëntenpopulatie

Patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan α -galactosidase A).

25

Vergelijkende behandeling

In het uitkomstenonderzoek wordt behandeling met agalsidase alfa of bèta vergeleken met standaardbehandeling (natural history=(NH)). Data voor de vergelijkende behandeling wordt zowel prospectief als retrospectief verzameld onder de (nog) niet behandelde patiënten. Voor de vershilanalyses wordt echter alleen gebruik gemaakt van de retrospectieve data betreffende symptomatische patiënten voor het beschikbaar komen van ERT of die om andere redenen nog niet met ERT behandeld worden.

30

Studie- opzet

Het Academisch Medisch Centrum Amsterdam heeft een indicatie gebaseerde patiëntenregistratie opgezet waarin zij alle informatie verzamelen over behandelde en onbehandelde patiënten met de ziekte van Fabry in Nederland tussen 1999 en 2010.

35

Resultaten

40

Op 1 maart 2011 werden 49 patiënten behandeld met agalsidase alfa en 20 patiënten met agalsidase bèta (in verschillende doseringen). De resultaten laten zien dat ondanks het gebruik van agalsidase alfa of bèta bij de behandeling van de ziekte van Fabry bij mannen progressie van verminderde nierfunctie en hartgrootte optreedt en dat wittestofafwijkingen en klinische complicaties zich blijven ontwikkelen. Bij de vrouwen die behandeld werden bleven nierfunctie en hartgrootte stabiel, terwijl er ondanks de behandeling wel een ontwikkeling was van wittestofafwijkingen en klinische complicaties. Er werd geen verschil waargenomen in de duur tot de eerste complicatie tussen beide groepen ($p=0.69$), ook niet als de atypische patiënten buiten beschouwing werden gelaten ($p=0.28$). De odds ratio voor het ontwikkelen van een eerste complicatie nam toe met de leeftijd (OR 1,05 (95% BI: 1.0-1,1) per jaar, $p=0,012$), en nam af bij een langere ERT behandelduur (OR 0,82 (95% BI: 0,68-0,96) per jaar met ERT, $p=0,015$) onafhankelijk van geslacht. ERT behandelduur bleek ook significant bij te dragen aan de ontwikkeling van een tweede complicatie (OR 0,52 (95% BI: 0,31-0,88), per jaar met ERT, $p=0,014$). De kwaliteit van leven werd beter gewaardeerd in het asymptomatische stadium dan in alle daarop volgende ziektestadia. De utiliteiten dalen slechts een klein beetje bij verandering van symptomatische naar één enkele complicatie, maar de utiliteiten dalen sterk als zich meerdere complicaties voordoen. De jaarlijkse kosten van ERT behandeling zijn vele malen hoger dan de kosten van monitoren en ondersteunende zorg. De kosten van ziekenhuisopnames stijgen naarmate de patiënt zich in een meer progressief ziektestadium bevindt.

45

50

55

60

Kosteneffectiviteitsanalyse

5	Vraagstelling	Wat is de kosteneffectiviteit van agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling bij de behandeling van de ziekte van Fabry in de Nederlandse klinische praktijk?
10	Vergelijkende behandeling	In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt agalsidase alfa of bèta vergeleken met standaard behandeling.
15	Effectiviteit	Voor effectiviteit worden in het model de volgende uitkomstmaten meegenomen: aantal jaren zonder orgaanschade (data uit het uitkomstenonderzoek), kwaliteit van leven (de utiliteiten zijn bepaald in het uitkomstenonderzoek).
20	Kosten	In de base case analyse worden alleen de direct medische kosten meegenomen. De kosten zijn gebaseerd op literatuur, aannames en het uitkomstenonderzoek.
25	Tijdshorizon	De aanvrager gebruikt een levenslange tijdshorizon, in dit geval gelijk aan 70 jaar.
25	Model	De modelstructuur van de aanvrager is een Markovmodel met elf gezondheidstoestanden. De cyclusduur is 1 jaar.
30	Resultaten KEA	De kosteneffectiviteitsratio van agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling in de base- case analyse is € 3,3 miljoen per QALY. De ICER 's zijn gevoelig voor verandering van agalsidase alfa en bèta medicatiekosten, transitiekansen, utiliteiten en het wel of niet meenemen van ACE-inhibitors of ARB behandeling. ERT behandeling is het meest kosteneffectief bij mannen met de klassieke mutatie die ERT starten bij symptomen, niet behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors en een hogere utiliteitsscore hebben ten opzichte van de NH groep. ERT behandeling is het minst kosteneffectief bij vrouwen die behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors vanaf het moment dat zich symptomen voordoen.
40	Eindconclusie.	De CFH vindt dat de resultaten uit het uitkomstenonderzoek voldoende onderbouwing bieden voor de vaststelling van de kosteneffectiviteit en de doeltreffendheid van agalsidase alfa en bèta gebruik bij patiënten met de ziekte van Fabry in de Nederlandse klinische praktijk.

1. Inleiding

45 Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over continuering van opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen van agalsidase alfa en bèta (Replagal® en Fabrazyme®) voor de behandeling van de ziekte van Fabry. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de richtlijnen voor farmaco- economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor agalsidase alfa en bèta is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op t=0.¹ Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de CFH vastgesteld op t=0.² Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van agalsidase alfa en bèta voor de behandeling van de ziekte van Fabry in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De CFH heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling

60

- Resultaten: representativiteit geïncludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De CFH heeft het onderzoek naar de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio 's, gevoeligheidsanalyses

Deze beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit is samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van agalsidase alfa en bèta op de beleidsregel weesgeneesmiddelen te komen.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van agalsidase alfa of bèta in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in agalsidase alfa of bèta in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.² Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt agalsidase alfa of bèta in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van agalsidase alfa of bèta in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is geen duidelijke omschrijving gegeven van deze vraagstelling. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco- economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. Samenvattend luidt de doelstelling volgens de aanvrager als volgt:

- Inzicht verschaffen in de effectiviteit, kosten en utiliteiten van enzymvervangende therapie (ERT) voor mannen en vrouwen met de ziekte van Fabry.

2.b. Geregistreeerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor agalsidase alfa en bèta. De geregistreeerde indicatie luidt als volgend: "Agalsidase alfa en bèta zijn geïndiceerd als langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan α -galactosidase A).

De handelsvergunning voor agalsidase alfa is echter verleend 'onder uitzonderlijke omstandigheden'. Deze voorwaarde is toegevoegd aangezien het een zeldzame ziekte betreft en het niet mogelijk is gebleken uitputtende informatie over het middel te verkrijgen. Elk jaar bestudeert het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) alle eventuele nieuwe informatie die beschikbaar is gekomen en past het de samenvatting productkenmerken aan.³

De handelsvergunning voor agalsidase bèta is oorspronkelijk ook verleend 'onder uitzonderlijke omstandigheden' omdat op het moment van de goedkeuring slechts beperkte informatie beschikbaar was aangezien het een zeldzame ziekte betreft. Omdat de firma de gevraagde aanvullende informatie heeft verstrekt, is op 6 februari 2008 een eind gekomen aan de 'uitzonderlijke omstandigheden' van agalsidase beta.⁴

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de agalsidase alfa en bèta indicatie die gebruikt is in het uitkomstenonderzoek.

2.c. Studiepopulatie

Om inzicht te krijgen in effectiviteit en veiligheid van agalsidase alfa en bèta gebruik bij patiënten met de ziekte van Fabry in de klinische praktijk heeft het Academisch Medisch Centrum (AMC) Amsterdam een indicatie gebaseerde patiëntenregistratie opgezet. In deze registratie verzamelen zij prospectieve informatie over behandelde en onbehandelde patiënten met de ziekte van Fabry in Nederland tussen 1999 en 2010. Daarnaast worden ook historische data verzameld van alle patiënten van wie een medisch dossier aanwezig was. Dus een enzym vervangingstherapie cohort (ERT) en een natuurlijk beloop cohort (NH) kunnen worden onderscheiden. Alle gegevens worden verzameld in een landelijke Fabry database. Hiervoor zijn verantwoordelijk de afdeling Interne Geneeskunde, de afdeling endocrinologie en Metabolisme en de afdeling Clinical Research Unit van het AMC. Het AMC is het enige verwijscentrum voor deze patiënten. De database kan ingezien worden door de landelijke patiëntenvereniging FSIGN. Alle patiënten met een diagnose voor de ziekte van Fabry en die bereid zijn het AMC te bezoeken worden geïncludeerd in de database. Daarnaast werd informatie verzameld van overleden patiënten en patiënten die niet bereid waren het AMC te bezoeken, indien een compleet medisch dossier aanwezig was. Verder werden de volgende subgroepen onderscheiden: behandelde en onbehandelde patiënten, mannen en vrouwen. Er worden vier categorieën patiënten onderscheiden:

- prevalentie behandelde patiënten (de patiënten die momenteel onder behandeling zijn)
- nieuw behandelde patiënten (de patiënten die starten met behandeling)
- prevalentie onbehandelde patiënten (patiënten die al een tijd worden gevolgd maar nog niet behandeld worden)
- nieuwe onbehandelde patiënten (nieuw gediagnosticeerde patiënten die nog niet behandeld worden)

In het uitkomstenonderzoek is gebruik gemaakt van twee (deels overlappende) cohorten. In tabel 1 staat een overzicht van de verdeling van patiënten over de verschillende cohorten. Alle patiënten zijn gediagnosticeerd op basis van enzymdiagnostiek en mutatieanalyse. Het totaal aantal Fabry patiënten waarvan documentatie beschikbaar is bedraagt 142. Van deze 142 patiënten zijn er 75 op enig moment gestart met ERT behandeling. Van deze 75 patiënten zijn er van 57 volwassenen en 6 adolescenten gegevens verzameld van meer dan 6 maanden behandeling. Van deze groep zijn prospectief de gegevens in detail verzameld en gerapporteerd. Vergelijking van deze gegevens met een prospectief NH cohort is niet mogelijk, aangezien de prospectief gevolgde onbehandelde groep minder ernstig ziek is. Voor het uitkomstenonderzoek is het ontstaan van symptomen en klinisch significante complicaties vergeleken tussen patiënten met en zonder behandeling. Hierbij is een natuurlijk beloop cohort samengesteld op grond van medische gegevens uit statusonderzoek van alle 142 patiënten over de periode vóórdat ERT beschikbaar was (1999) om "bias by indication" te vermijden. Vervolgens is gekeken naar verschillen in het aantal complicaties. Omdat ERT alleen gestart wordt bij symptomatische patiënten (en patiënten met ernstige acroparesthesiën) is de analyse alleen verricht voor symptomatische patiënten. Enerzijds dus de symptomatische patiënten die startten met ERT (het symptomatische ERT cohort zonder complicatie voor start ERT, n= 58) en anderzijds de symptomatische (NH) patiënten van wie gegevens aanwezig zijn voordat ERT beschikbaar kwam of niet gestart zijn met ERT om verschillende redenen zoals persoonlijke voorkeur van de patiënt of het veranderen van de startcriteria na 2007 (n=42). Dit symptomatische NH cohort valt qua ernst van ziekte dus in dezelfde categorie als het ERT cohort (allen in het symptomatische stadium). Er is een klein verschil in samenstelling, voornamelijk omdat er meer atypische patiënten in het symptomatische NH cohort zitten.

In figuur 1 wordt een stroomdiagram gepresenteerd van de patiënten in het ERT cohort die zijn bestudeerd in de prospectieve analyse van nierfunctie, linkerventrikelmassa en wittestofafwijkingen. Figuur 2 is een stroomdiagram van alle patiënten met complete medische dossiers en de cohorten die zijn gebruikt voor de analyses over de tijd van het symptomatische stadium tot de eerste complicatie.

Tabel 1 Overzicht van de onderverdeling van patiënten in groepen t.b.v. de analyses

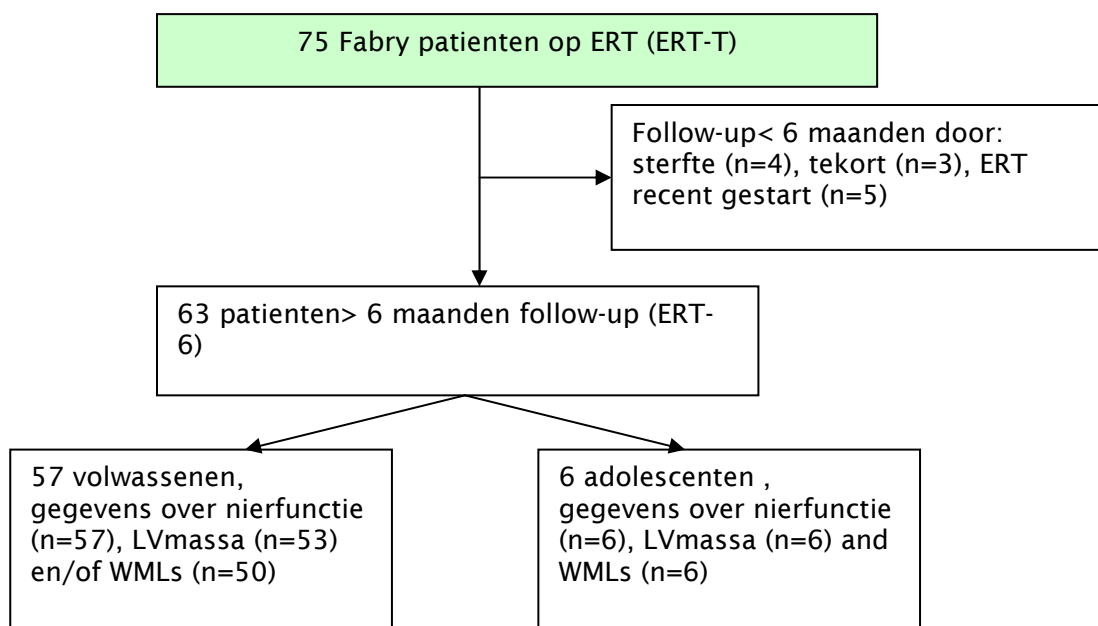
Patiënten	Aantal	Samenstelling	Analyse
Totaal aantal Fabry patiënten in Nederland (TOT)	142	116 volwassenen (110 volwassenen 6 adolescenten) 26 kinderen	
Totaal aantal volwassen Fabry patiënten met baseline data (precieze gegevens over nierfunctie, LVmassa, wittestofafwijkingen; behandeld en onbehandeld) Baseline = 6 maanden voor tot 4 weken na eerste bezoek aan AMC (TOT-BD)	99	99 met baseline data van de 116 volwassen patiënten	Beschrijven volwassen cohort
ERT cohort, totaal (ERT-T)	75	68 volwassenen, 6 adolescenten, 1 kind 63 met gegevens > 6 maanden follow-up	Beschrijven alle patiënten op ERT
ERT cohort voor beschrijving prospectief beloop; selectie van patiënten tenminste 6 maanden follow-up (ERT-6)	63	57 volwassenen (30 mannen, 27 vrouwen) en 6 adolescenten	Beschrijving en analyse gedetailleerd prospectief beloop; <u>geen controle groep</u>
ERT cohort voor uitkomstenonderzoek: alle symptomatische patiënten (dus ook patiënten met gegevens < 6 maanden) (ERT-S)	58	58 volwassenen van de 75 ERT patiënten die symptomatisch waren maar nog geen complicatie hadden (3 patiënten hadden alleen acroparesthesieën (niet symptomatisch volgens definitie) en 14 hadden al een complicatie voor start behandeling	Uitkomsten onderzoek: Vergeleken met NH cohort
NH cohort voor beschrijving prospectief beloop; selectie van patiënten tenminste 3 maanden follow-up (NH-P)	68 volwassenen	NB: 37 van deze patiënten startten met ERT en daarom is de totale som van het NH cohort en ERT cohort patiënten meer dan 116	Beschrijving en analyse gedetailleerd prospectief beloop; moet niet naast prospectieve ERT cohort gezet worden
NH cohort voor uitkomstenonderzoek: alle symptomatische patiënten met gegevens over complicaties voor ERT beschikbaar was (NH-S)	42		Uitkomstenonderzoek: Vergeleken met ERT cohort

5

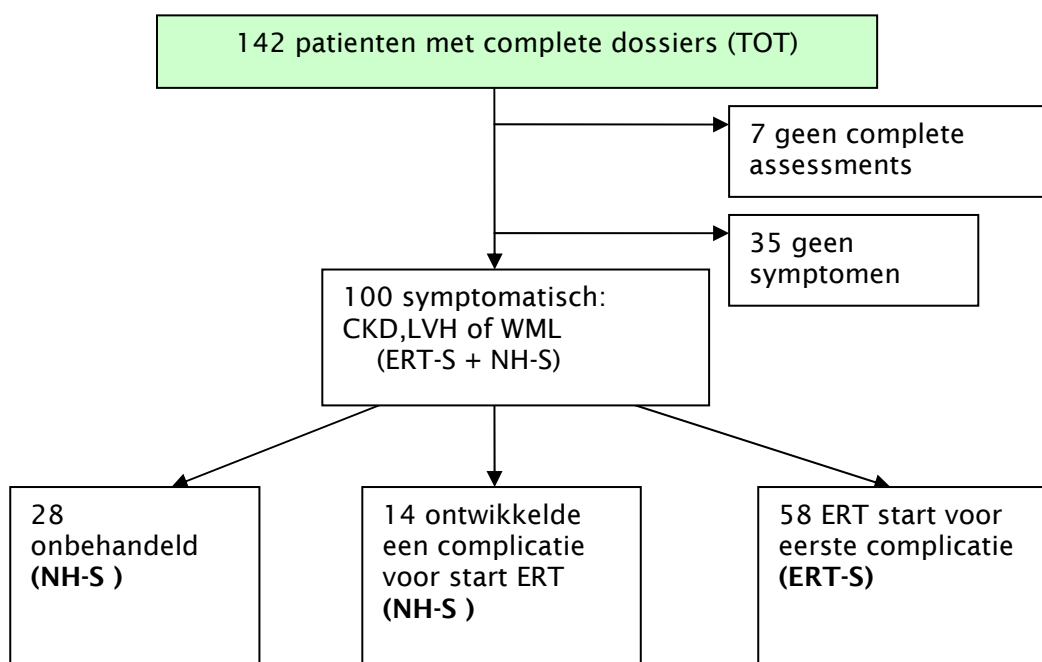
10

15

Figuur 1: Patiënten ERT cohort voor de prospectieve analyse



5 Figuur 2: Patiënten ERT en NH cohort voor de vergelijkende analyses



Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de studiepopulatie duidelijk beschreven is.

2.d. Keuze vergelijkende behandeling

10 In het uitkomstenonderzoek wordt behandeling met agalsidase alfa of bèta vergeleken met de standaardbehandeling. Er worden daarvoor gegevens van drie soorten patiëntengroepen verzameld: twee natuurlijke historie (NH-P en NH-S) groepen en één groep die behandeld wordt met enzymvervangende therapie (ERT-T). De data van de NH groepen werden op de volgende twee manieren verzameld:

- 15 1. retrospectieve medische gegevens van Fabry patiënten vóórdat ERT beschikbaar was (NH-S): jan.1999- dec.2001. Om ervoor te zorgen dat niet alleen de ernstige gevallen in deze

groep zaten werden ook de medische gegevens verzameld van minder ernstig aangedane familieleden met een diagnose voor de ziekte van Fabry en in deze groep geïnccludeerd.

2. prospectief werden medische gegevens verzameld van onbehandelde patiënten vanaf 2002, het moment van beschikbaar komen ERT (NH-P). Deze patiënten waren minder ernstig aangedaan omdat ze niet voor behandeling in aanmerking komen. Dit zorgt voor een bias in de vergelijking tussen de prospectieve behandelde en onbehandelde groep.

In de beschrijving van de resultaten van het uitkomstenonderzoek wordt alleen gebruik gemaakt van gegevens van de prospectieve ERT groep (ERT-S) en de retrospectieve NH groep (NH-S).

Gegevens van de prospectieve NH groep (NH-P) worden alleen gebruikt voor een gedetailleerde beschrijving van het prospectief beloop, maar deze kunnen niet naast de prospectieve ERT groep (ERT-S) worden geplaatst, omdat het patiënten betreft die niet in aanmerking komen voor ERT en dus minder aangedaan zijn.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de groep patiënten die als vergelijking fungeert (NH-S) om een uitspraak te kunnen doen over de verschillen tussen behandelde en onbehandelde groep.

2.e. Uitkomstmaten

Het zich voordoen van klinische complicaties zijn de belangrijkste klinische uitkomstmaten van het uitkomstenonderzoek:

- Cardiologische complicaties: hartritmestoornissen waarvoor ziekenhuisopname genoodzaakt is, pacemaker of ICD implantatie, myocardiaal infarct, coronaire interventie of bypass of ziekenhuisopname voor congestieve hartfalen.
- Nierfalen: gedefinieerd als CKD stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), niertransplantatie of dialyse.
- Cerebrovasculaire complicaties: een door een neuroloog gediagnosticeerde CVA.
- Dood

Gegevens over de volgende klinische eindpunten werden verzameld in het uitkomstenonderzoek:

- Hartgrootte: gemeten door cardiologisch ultrasound en cardiologische MRI
- Hartfunctie: gemeten door cardiologisch ultrasound
- Nierfunctie: gemeten door eGFR en mGFR
- Wittestofafwijkingen in de hersenen: gemeten door MRI van de hersenen

De tijd tot het zich voordoen van de eerste, tweede en derde complicatie in de NH-groep en ERT-groep werd bepaald door Kaplan-Meier curven. De curven werden vergeleken door gebruik van de log-rank toets. De bijdrage van leeftijd, geslacht en ERT behandelduur als voorspellers op de ontwikkeling van complicaties werden geanalyseerd met behulp van multiële logistische regressie. Patiënten werden vergeleken op basis van subgroepen; de aanwezigheid van symptomen, een of twee complicaties. Voor de vergelijking van continue data tussen onafhankelijke groepen werd de Mann-Whitney U-test gebruikt, voor dichotome data de Fisher's exact toets.

De kwaliteit van leven werd in kaart gebracht op basis van de SF-36 en EQ-5D vragenlijsten. Zowel medische als niet medische kosten werden bepaald op basis van zorggebruik gemeten met vragenlijsten.

Discussie:

Op t=0 werd gesteld dat de primaire uitkomstmaat van het uitkomstenonderzoek zou zijn het aantal levensjaren uitstel of uitblijven van eindorgaanschade. Deze eindorgaanschade wordt zichtbaar doordat patiënten nierfunctievervangende therapie gebruiken of ernstig hartfalen hebben. Daarnaast zou specifiek onderzoek worden gedaan naar nierfunctie, hartfunctie, hersenfunctie en bijwerkingen van de enzymtherapie. In het dossier worden deze uitkomstmaten niet zo specifiek genoemd. Er wordt nu aangenomen dat eindorgaanschade gelijk staat aan het optreden van een of meerdere van bovenstaande genoemde complicaties aan hart, nieren of hersenen.

Conclusie:

De CFH gaat akkoord met de uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek, indien de genoemde complicaties gelijk zijn aan de definitie van eindorgaanschade.

2.f. Gegevensverzameling

In het uitkomstenonderzoek zijn de ziektespecifieke en kostengegevens van agalsidase alfa en bèta prospectief en retrospectief verzameld.

- 5 De baseline gegevens van de prospectieve NH groep (NH-P) werden verzameld op het moment dat het eerste onderzoek plaatsvond in het AMC. De baseline gegevens van de ERT groep (ERT-6) werden verzameld van het moment dat het dichtste bij de start van behandeling ligt, maximaal 6 maanden voor de start of maximaal 4 weken na start van de behandeling. Op baseline zijn de volgende gegevens verzameld:
- 10 - enzymactiviteit
- mutatie analyse
- een volledige ziektegeschiedenis waaronder de huidige symptomen, eerdere events, familiegeschiedenis, co- morbiditeit en fysiek onderzoek.
- ernst van pijn (BPI vragenlijst)
- 15 - kwaliteit van leven (SF-36 en EQ-5D vragenlijst)
Daarnaast worden op baseline de volgende metingen verricht:
- nierfunctiebepaling: geschatte glomerular filtration rate (eGFR), micro- en proteïnurie
- elektrocardiogram
- cardiaal ultrasound
- 20 - cardiologische MRI
- MRI van de hersenen
- audiogram
- gemeten GFR bij patiënten die ERT starten
- 25 De biochemische maten betreffen:
- stapelingsmateriaal: lysoGb3 en Gb3
- antistofvorming tegen het enzym

De gegevensverzameling tijdens follow-up is vrijwel gelijk aan de gegevens verzameld op baseline. Een medische geschiedenis, fysiek onderzoek, en bloed en urine onderzoek vond in de ERT groep elke 3 tot 6 maanden plaats en jaarlijks in de onbehandelde groep. De BPI en SF-36 vragenlijst werden elke 6 maanden ingevuld. De EQ-5D vragenlijst werd elke 3 maanden ingevuld. De metingen zoals genoemd bij baseline werden jaarlijks uitgevoerd bij de ERT patiënten en om de twee jaar bij de onbehandelde patiënten. De intramurale medische kosten werden bepaald op basis van de AMC database. De extramurale medische kosten en de indirecte kosten werden verzameld met de aangepaste Gezondheid en Werk vragenlijst. Voorgaande is conform wat op t=0 met de CFH is overeengekomen.

30 Bij de start van ERT werden de infusies gegeven in het ziekenhuis gebaseerd op een algoritme om het verschil tussen vrouwen en mannen in kaart te brengen. Vrouwen kregen hun eerste drie tot vijf infusies onder strikt toezicht in het AMC. Daarna kon behandeling voortgezet worden in een perifeer ziekenhuis of thuis. Mannen werden op zijn minst zes maanden (agalsidase alfa) of tot zes maanden (agalsidase bèta) behandeld in het ziekenhuis, om mogelijke antistofvorming te observeren. Indien zich antistofvorming voordeed werd extra ERT medicatie gegeven (dexamethasone 5 mg) en/of een aangepast aantal infusies. Na zes maanden kunnen mannen ook thuis behandeld worden.

45

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gegevensverzameling.

50 3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

Zoals beschreven in paragraaf 2. c en 2.d wordt in het uitkomstenonderzoek gekeken naar twee patiëntcohorten: de symptomatische patiënten uit het retrospectieve NH cohort tot aan het moment dat ERT beschikbaar komt (NH-S), en het prospectieve ERT cohort (dus ook symptomatische patiënten, ERT-S):

- 55 - het NH cohort voor uitkomstenonderzoek: 42 patiënten (retrospectief, NH-S).
- het prospectief ERT cohort: gegevens over het ziektebeloop tijdens behandeling met agalsidase alfa of bèta (jan 2002-juli 2010) werden verzameld bij 75 patiënten (ERT-T), waarvan 3 niet symptomatisch waren (alleen acroparesthesieën) en 14 al een complicatie hadden voor start ERT

behandeling. In het uitkomstenonderzoek worden voor het ERT cohort dus 58 patiënten (ERT-S) bestudeerd (75 minus 3 minus 14). Zij waren symptomatisch maar hadden nog geen complicatie. Zie ook tabel 1 en figuur 1 en 2 voor de verdeling van patiënten over de verschillende groepen. De patiëntkenmerken van het prospectieve ERT cohort (ERT-6) staan in tabel 2 weergegeven.

Gegevens van het retrospectieve patiënten cohort worden alleen gebruikt voor de kosteneffectiviteitsanalyse zoals beschreven in de volgende hoofdstukken en voor de vershilanalyses betreffende het zich voordoen van klinische complicaties.

Alle analyses worden gedaan voor mannen en vrouwen apart. De ziekte komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen, maar vrouwen vertonen doorgaans 10 jaar later symptomen dan mannen.⁵⁻⁷

De verdeling van de verschillende ziektestadia op baseline van dit Nederlandse Fabry cohort is vergelijkbaar met historische data uit andere grote Fabry cohorten, behalve wat betreft nierziekte.⁵⁻⁷

⁷ Deze is wat lager bij mannen in het Nederlandse NH cohort ten opzichte van andere Fabry registraties.^{7,8}

Tabel 2 Patiëntkenmerken bij inclusie van het ERT cohort met meer dan 6 maanden follow-up (ERT-6)

Baseline (voor start ERT)	Mannen ERT	Vrouwen ERT	Adolescenten ERT
N (totaal 75; 63 met data)	30	27	6 (2M)
Agalsidase alfa	9	10	4
Agalsidase beta	21	17	2
Leeftijd start ERT, gem. ± SD	38.9 ± 14.3	46.8 ± 12.3	16.6 ± 0.7
mediaan (range)	40.2 (18.0-65.3)	47.2 (20.8-71.5)	16.6 (15.9-17.7)
ACE-ARB (%)	8 (26.7)	10 (37.0)	0 (0)
Hypertensie	8 (26.7)	5 (18.5)	0 (0)
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	88.5 ± 40.6	86.6 ± 31.3	150.4 ± 42.8
CKD 1-5 (%)	23 (76.7)	21 (77.8)	3 (50)
LVH (%)	13/23 (50.0)	13/23 (56.5)	0/4 (0)
WML (%)	12/24 (50)	21/27 (77.8)	2/6 (33.3)
Dialyse (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Niertransplantatie (%)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
Hart complicatie* (%)	4 (13.3)	1 (3.7)	0 (0)
CVA (%)	2 (6.7)	1 (3.7)	0 (0)

* medisch verleden met boezemfibrilleren, enig andere hartritme stoornis waarvoor ziekenhuisopname genoodzaakt was, pacemaker of ICD implantaat, hartdecompensatie waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was, myocardinfarct, percutane coronaire interventie of coronaire arteriële bypass graft.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de onderzochte studiepopulatie voldoende inzichtelijk gemaakt is.

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

De dosering is in principe volgens de 1B-tekst, dus 0,2 mg/kg/ 2 weken voor agalsidase alfa en 1,0 mg/kg/ 2 weken voor agalsidase bèta. Op 1 maart 2011 was het aantal behandelde patiënten zoals weergegeven in tabel 3. Vervolgens zijn verschillende patiënten van behandeling veranderd om diverse redenen (tabel 3). Dit aantal van 69 patiënten (49+5+4+11) verschilt van de in paragraaf 3.a genoemde 75 patiënten (ERT-T) omdat de inclusie van het uitkomstenonderzoek liep tot augustus 2010. Na die tijd zijn nog patiënten overleden of om andere redenen gestopt met ERT, vandaar de prevalentie van 69 patiënten op 1 maart 2011.

In mei 2009 zijn de startcriteria van ERT herzien. Twee extra criteria om te veranderen van agalsidase alfa naar bèta zijn aan het protocol toegevoegd, te weten: toename van hartmassa (>10%) te zien op een hart MRI of >20% te zien op een echocardiografie en aanwezige proteïnurie ondanks optimale ACE inhibitor of ARB behandeling. Behandeling met ERT wordt alleen gestart als voldaan is aan strikte criteria, een volledige diagnose en een aantal vroegtijdige symptomen van de ziekte van Fabry moeten aan te tonen zijn. Agalsidase alfa en bèta worden even vaak voorgeschreven. In het verleden werd agalsidase alfa een tijdje vaker voorgeschreven vanwege een

tekort aan agalsidase bèta. Daarom dient opgemerkt te worden dat de analyses van de AMC data zijn verricht tot aan het tekort: dat wil zeggen van de 35 patiënten die van dosis en- of middel veranderden in 2009, zijn de data meegenomen tot het moment van het tekort. Van de overige patiënten was de inclusie tot augustus 2010 en datalock december 2010.

5

Tabel 3 Gebruik van agalsidase alfa en bèta in de klinische praktijk in 2011

Geneesmiddel en dosering	Aantal patiënten 2011	Reden
Agalsidase alfa 0,2 mg/ kg/ 2 weken	49	
Agalsidase bèta 1,0 mg/ kg/ 2 weken	5	
Agalsidase bèta 0,2 mg/ kg/ 2 weken	4	- continuering lage dosis op verzoek patiënt na deelname studie van Vedder e.a. ⁹
Agalsidase bèta 0,5 mg/kg/4 weken	11	
<i>Overzicht van het aantal switches in de periode 2001-2011</i>		
Switch van agalsidase bèta 0,2 mg naar 1,0 mg	9	- falen behandeling
Switch van agalsidase alfa naar bèta	6	- falen behandeling
Switch van agalsidase bèta naar alfa	20	- tijdelijk tekort aan agalsidase bèta
Switch van agalsidase bèta 1,0 mg naar 0,5 mg/4 weken	15 (daarna 4 naar 1,0)	- tijdelijk tekort aan agalsidase bèta

Conclusie:

10 De CFH is van oordeel dat informatie over het werkelijk gebruik van agalsidase alfa en bèta in de klinische praktijk voldoende uitgewerkt is.

3.c. Klinische effectiviteit

15 De resultaten betreffende de klinische eindpunten nierfunctie, hartgrootte en wittestofafwijkingen in de hersenen worden voor de ERT groep (ERT-6) weergegeven in tabel 4. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen, maar niet tussen behandeling met agalsidase alfa of bèta.

Bij mannen in de ERT groep was er ondanks behandeling progressie van verminderde nierfunctie en hartgrootte, en een ontwikkeling van witte stofafwijkingen en klinische complicaties. Bij de vrouwen in de ERT groep bleven de nierfunctie en hartgrootte stabiel, terwijl er ondanks de behandeling wel een ontwikkeling was van wittestofafwijkingen en klinische complicaties.

20 De (mogelijk beschermende) invloed van het gebruik van ACE-inhibitoren en AT-2 receptor blokkers bij de ziekte van Fabry is nog onduidelijk.

Tabel 4. Klinische follow-up bevindingen van behandeling met agalsidase alfa of bèta bij Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry (ERT-6)

	Mannen n=30	vrouwen n=27
Nierfunctie		
Uitgangswaarde mediane glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m ² ± SE	88,5±40,6	86,6±31.3
Gemiddelde verandering glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m ² (SE) [p]	-3,4 (0,2) [<0,001]	-0,8 (0,3) [0,001]
Hartgrootte	n=27	n=26
Uitgangswaarde mediane linkerventrikelmassa in gr/ m ²	48,7 (28,6- 77,3)	48.1 (25.4- 120.0)
Linkerventrikelmassa: gem.verandering/jaar in gr/m ² (SE) [p] †	+1,2 (0,3) [<0,001]	-0,3 (0,4) [0,52]
Witte stofafwijkingen	n=25	n=25
Aantal patiënten (%) met witte stofafwijkingen at baseline	11/20 (55)	20 (80)
Aantal patiënten (%) met nieuwe witte stofafwijkingen‡	12 (48)	7 (28)

p = p-waarde voor het verschil met de uitgangswaarde.

†Er was geen statistisch significant verschil in ziektebeloop tussen patiëntgroepen met resp. zonder linkerventrikelhypertrofie op de 1e echografie.

‡Er was geen statistisch significant verschil in ziektebeloop tussen patiëntgroepen met resp. zonder witte stofafwijkingen op de 1e MRI.

Verder werd gekeken naar de (duur tot) ontwikkeling van eerste, tweede en derde complicaties (nierfalen, hartfalen of CVA) in de ERT groep en in de historische controlegroep. Een eerste complicatie ontwikkelde zich bij 34 van de 100 symptomatische patiënten (34%). Negentien patiënten werden nog niet behandeld op het moment van ontwikkeling van de eerste complicatie. Vijftien patiënten in de ERT groep ontwikkelden een eerste complicatie na een mediane behandelduur van 3.2 (range 0.7-7.6) jaar. Er werd geen verschil waargenomen in de duur tot de eerste complicatie tussen beide groepen (p=0.69). Ook als de atypische patiënten buiten beschouwing werden gelaten was er geen verschil (p=0.28). Leeftijd, geslacht en ERT behandelduur dragen alle drie bij als voorspellende waarde op een eerste complicatie in zowel de NH als ERT groep. De odd's voor het ontwikkelen van de eerste complicatie neemt toe met de leeftijd (OR 1.05 (95% BI: 1.0-1.1) per jaar, p= 0.012), en neemt af bij een langere behandelduur (OR 0.82 (95% BI: 0.68-0.96) per jaar met ERT, p=0.015) onafhankelijk van geslacht. De exclusie van de atypische patiënten resulteerde in een gunstiger effect voor ERT behandelduur (OR 0.71, (95% BI: 0.58-0.87), p=0.001).

Daarnaast werd een aanvullende analyse gedaan in 33 patiënten die een eerste complicatie ontwikkelden. In deze patiënten werd de ontwikkeling van een tweede complicatie aan een ander orgaan (of sterfte) onderzocht. Van deze 33 patiënten werden 27 patiënten behandeld met ERT voor de mediane duur van 2.3 jaar (0.1-8.5) tot aan de tweede complicatie. Van de 6 patiënten in de NH- groep ontwikkelden 5 patiënten een tweede complicatie. Van de 27 patiënten in de ERT-groep ontwikkelden 9 patiënten een tweede complicatie. ERT behandelduur bleek significant bij te dragen aan de ontwikkeling van een tweede complicatie (p=0.014). De exclusie van de atypische patiënten veranderde deze conclusie niet. Van de 9 patiënten die na de tweede complicatie nog in leven waren ontwikkelden 4 patiënten (2 ERT en 2 NH) een derde complicatie of stierven, binnen 6 jaar.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de klinische effecten van de ERT groep versus de NH groep voldoende zijn uitgewerkt.

3.d. Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is in het uitkomstenonderzoek op twee manieren gemeten, met de EQ-5D vragenlijst en met de SF-36 vragenlijst.

De EQ-5D is gemeten als input voor de kosteneffectiviteitsanalyse en wordt hier kort beschreven en in het volgende hoofdstuk uitvoeriger uiteengezet. Alle patiënten werden gevraagd de vragenlijst op baseline in te vullen en vervolgens steeds na 3 maanden. De vragenlijst kon ingevuld worden bij polikliniekbezoeken of werd per post opgestuurd. Gedurende de studie werd een internetapplicatie gestart waarmee de vragenlijst ook via internet kon worden ingevuld.

Ongeveer 75% van de patiënten maakte gebruik van deze mogelijkheid. In de prospectieve NH groep (NH-P) was de utiliteitswaarde $0,84 \pm 0,19$ en in de ERT groep $0,72 \pm 0,21$ (n=61). De verschillen kunnen verklaard worden door het verschil in ziektestadium waar beide groepen zich in bevinden. Er is bij de schatting van utiliteiten geen verschil gemaakt tussen patiënten die agalsidase alfa of bèta kregen. De utiliteitscore van de ERT groep (ERT-6) is vergelijkbaar met een studie over EQ-5D bij patiënten na een jaar behandeling met agalsidase alfa: $0,74 \pm 0,26$.¹⁰

In het uitkomstenonderzoek werd het effect van ERT behandeling op de algemene kwaliteit van leven gemeten met behulp van de gestandaardiseerde fysieke en psychische scores van de SF-36 vragenlijst. In tabel 5 staan de resultaten beschreven. De totale prospectieve NH groep (NH-P) bleek zich fysiek beter te voelen dan de ERT groep (ERT-T) (p<0,001). De mentale toestand echter was vergelijkbaar (p=0,4). De mannen in de prospectieve NH groep (NH-P) bleken zich fysiek ook beter te voelen dan de mannen in de ERT groep (ERT-T) (p=0,023). De mentale gesteldheid was voor mannen van beide groepen gelijk (p=0,946). Ook de vrouwen van de prospectieve NH groep (NH-P) voelden zich fysiek beter dan de vrouwen van de ERT groep (ERT-T) (p=0,002). En ook voor vrouwen bleek de mentale gesteldheid in beide groepen gelijk (p=0,057).

Deze resultaten onderschrijven het verschil in ernst van ziekte tussen beide groepen. De prospectieve NH groep (NH-P) betreft een minder aangedane patiëntenpopulatie. Deze informatie is daarom alleen maar bruikbaar voor het in kaart brengen van de kwaliteit van leven van mildere onbehandelde patiënten versus ernstig aangedane behandelde patiënten en er kunnen geen

conclusies worden getrokken omtrent het effect van ERT behandeling op kwaliteit van leven op basis van SF-36 scores.

Conclusie:

- 5 De CFH kan zich vinden in de beschreven kwaliteit van leven resultaten.
De CFH sluit zich aan bij de conclusie dat op basis van de SF-36 resultaten geen uitspraak kan worden gedaan over het effect van ERT op de kwaliteit van leven omdat beide groepen verschillende patiënten betreffen qua ziekte-ernst, want de aanvrager beschrijft geen verandering in kwaliteit van leven data vanaf baseline in de ERT-groep.

10 *Tabel 5. Resultaten kwaliteit van leven (SF-36) door behandeling met agalsidase alfa en bèta bij Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry, vergeleken met een onbehandelde groep*

	Wel Enzymtherapie (ERT-T)			Geen enzymtherapie (NH-P)		
	Totaal (n=68)	Mannen (n=33)	Vrouwen (n=35)	Totaal (n=47)	Mannen (n=12)	Vrouwen (n=35)
Gemiddelde score fysieke component SF-36 (SD)	40,4 (10)	39,7 (10,4)	41,0 (9,7)	48,5 (9,9)	47,8 (9,7)	48,8 (10,1)
Gemiddelde score mentale component SF-36 (SD)	48,3 (8,3)	51,1 (8,1)	45,7 (7,8)	49,6 (7,9)	50,9 (9,6)	49,2 (7,3)

SD = standaarddeviatie

3.e. Kosten

- 15 Zowel direct medische kosten als indirect niet-medische kosten zijn door de aanvrager meegenomen. Medische kosten betreffen behandelkosten (ERT), consultaties specialisten, opnames, dagbehandeling, diagnostische en therapeutische procedures en extramurale zorg (o.a. huisartsbezoek, fysiotherapeut, psycholoog etc.). De indirect niet-medische kosten betreffen de kosten die gepaard gaan met werkverzuim vanwege de ziekte. Zorggebruik van intramurale en polikliniek bezoeken in het AMC zijn verzameld over de periode februari 2004 tot november 2010 uit het ziekenhuisinformatiesysteem. Gegevens over zorggebruik buiten het ziekenhuis en ziekteverzuim werden verzameld door 3 maandelijks vragenlijsten tussen november 2008 en december 2010. Alle kosten werden omgezet naar het basisjaar 2009.

- 20 Voor de schatting van de kosten van ERT behandeling werd uitgegaan van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg. Als de kosten per patiënt per jaar van agalsidase alfa versus agalsidase bèta zoals berekend in het feitelijk kostenbeslag (€198.744 versus €194.740) worden omgezet naar het jaar 2009 en gecorrigeerd voor het tekort aan agalsidase bèta worden de kosten per patiënt per jaar van agalsidase alfa geschat op €200.503 en €199.452 per patiënt per jaar voor agalsidase bèta. In het dossier wordt gesteld dat de kosten per patiënt per jaar voor agalsidase bèta gelijk zijn aan die genoemd in het feitelijk kostenbeslag (€201,346). In het feitelijk kostenbeslag wordt echter een andere schatting genoemd (€ 194,457,12). Onduidelijk is welke schatting juist is.

- 25 In figuur A van het dossier wordt het totale intramurale zorggebruik van AMC in de jaren 2004 t/m 2010 uiteengezet per ziektestadium (symptomatisch, asymptomatisch, één complicatie, meerdere complicaties). Door de AMC kostprijzen aan dit zorggebruik te koppelen worden de totale intramurale medische kosten (exclusief de ERT kosten) geschat op €1.001.529. In figuur B van het dossier staat de verdeling van de kosten per ziektestadium weergegeven.

- 30 In tabel 6 staat het zorggebruik per patiënt per jaar weergegeven per ziektestadium waar de patiënt zich in bevindt.

40 *Tabel 6. Zorggebruik van Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry, per ziektestadium per patiënt per jaar (TOT groep)*

	Asymptomatisch (n = 19-21)	Symptomatisch (n = 55-71)	Eén complicatie (n=18)	Meer complicaties (n=4-5)	Totaal (n= 98- 114)
Aantal procedures uitgevoerd in AMC (exclusief ERT)	54.4	96.5	117.9	138.1	93.6
Aantal	0	0.11	4.98	3.73	1.17

verpleegdagen niet
in AMC

Bezoeken aan extramuraal zorgverleners	13	12.6	26.4	13.9	15.3
--	----	------	------	------	------

Het zorggebruik wordt vermenigvuldigd met de Nederlandse standaard kostprijzen, AMC kostprijzen en prijzen uit Nederlandse literatuur. De lijst met eenheidsprijzen staan vermeld in het kosteneffectiviteitsoverzicht van het dossier.

5 In tabel 7 staan de kosten per patiënt per jaar. Vanzelfsprekend nemen de kosten toe indien de gezondheid verslechterd. Verder is te zien dat deze kosten minimaal zijn in vergelijking met de ERT behandelkosten.

10 *Tabel 7. Kosten (in 2009 €) van agalsidase alfa en bèta behandeling en geen behandeling bij Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry, per ziektestadium per patiënt per jaar (TOT groep)*

	Asymptotisch (n = 19-21)	Symptomatisch (n = 55-71)	Eén complicatie (n=18)	Meer complicaties (n=4-5)	Totaal (n= 98- 114)
AMC ziekenhuisopnames (exclusief ERT)	€ 1.334	€ 3.167	€3.073	€6.466	€2.930
Intramurale zorg niet in AMC	€ 0	€ 50	€2.852	€3.087	€710
Extramurale zorg	€654	€516	€910	€469	€613
Productiviteitsverlies (95% BI)	€ 258 (€64-€502)	€ 6.001 (€2.986- €9.272)	€7.166 (€2.168- €14.197)	€28.436 (€0- €47.393)	€6.246 (€3.838- €9.402)

Conclusie:

15 De CFH is van oordeel dat het zorggebruik en de kostprijzen voldoende inzichtelijk zijn gemaakt.

4. Methoden kosteneffectiviteitsonderzoek

4.a. Analyse techniek

20 In de farmaco- economische evaluatie wordt gebruik gemaakt van een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse waarbij ERT behandeling vergeleken wordt met geen ERT-behandeling. Kosteneffectiviteit wordt weergegeven door de kosten per jaar zonder eindorgaan falen en de kostenutiliteit als kosten per QALY. Deze analysetechniek komt overeen met wat op t=0 met de CFH is overeengekomen.

4.b. Studieperspectief

25 De aanvrager geeft aan dat in de base- case analyse uitgegaan wordt van het maatschappelijk perspectief, waarin zij zowel de directe medische als de niet-medische kosten meeneemt. Het blijkt echter dat de indirecte niet-medische kosten enkel in een gevoeligheidsanalyse zijn meegenomen en niet in de base-case analyse. Het werkelijk gebruikte perspectief is dus vanuit de
30 gezondheidswinst wordt uitgedrukt in QALY's die gebaseerd zijn op de preferenties van de algemene bevolking voor de verschillende ziektestadia.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in het gebruikte perspectief.

4.c. *Vergelijkende behandeling*

De aanvrager vergelijkt in de kosteneffectiviteitsanalyse agalsidase alfa of bèta met geen behandeling oftewel ondersteunende zorg. Ondersteunende zorg betreft adequate behandeling van pijn, hypertensie, antiplatelet therapie voor hart- of nierfalen, en ACE/ARB behandeling van proteïnurie. Op t=0 werd voorgesteld om in een subgroepanalyse agalsidase alfa en bèta te onderscheiden en daarin te kijken naar de verschillen tussen beide middelen. De aanvrager heeft dit niet gedaan omdat zij van mening is dat uitgaande van de literatuur het ene middel niet te prefereren is boven het andere.^{9,11} De effectiviteit van beide middelen is klein in vergelijking met het natuurlijk beloop van de ziekte. Daarom en vanwege het variabele en chronische karakter van de ziekte zouden grote aantallen patiënten bestudeerd moeten worden wil men tot een conclusie komen over superioriteit van het ene middel boven het andere, bij gelijke doseringen of bij verschillende doseringen. AMC heeft besloten in de kosteneffectiviteitsanalyse beide middelen samen te nemen om zo de power te vergroten.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.
De CFH kan zich vinden in de beslissing om enzymvervangende therapie als interventie groep te bestuderen in plaats van agalsidase alfa en bèta als aparte groepen vanwege onvoldoende bewezen verschil in effectiviteit.

4.d. *Tijdshorizon*

In de base- case analyse van de aanvrager wordt uitgegaan van een levenslange tijdshorizon. In de Vraagstelling Doelmatigheidstoets werd de tijdshorizon niet gedefinieerd.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat een levenslange tijdshorizon hier op zijn plaats is, gezien het chronische karakter van de aandoening.

4.e. *Studiepopulatie*

De ERT studiepopulatie in het farmaco- economische model betreffen alle symptomatische patiënten uit het Nederlandse Fabry Studie cohort van het AMC die bij start met ERT nog geen complicatie hadden ontwikkeld (n=58 ERT-S). Voor het natuurlijk beloop cohort kwamen alle symptomatische patiënten in aanmerking voor het beschikbaar komen van ERT of die niet gestart zijn met ERT om verschillende redenen (n=42 NH-S). Dus vrouwen en mannen met de ziekte van Fabry en welke mutatie dan ook en symptomatisch zijn werden geanalyseerd. Zie hiervoor ook de beschrijving in paragraaf 2.c betreffende de studiepopulatie van het uitkomstenonderzoek. In de base-case analyse wordt ervan uitgegaan (net als in de realiteit) dat alleen gestart wordt met ERT behandeling als er symptomen zijn. In scenario-analyses is wel gekeken naar vroegere behandeling en daarvoor zijn de gegevens van kinderen (n=26) en jongeren (n=10) meegenomen. Voor kosten en utiliteit schattingen zijn alleen gegevens van volwassen patiënten gebruikt omdat hiervoor vragenlijsten ingevuld moesten worden. Voor de schatting van jaarlijkse overgangskansen werden dus de gegevens van zowel volwassenen als kinderen gebruikt.

Patiënten zonder symptomen (zoals geformuleerd in de richtlijnen) werden niet behandeld, met uitzondering van 4 patiënten (2 vrouwen en 2 mannen) die alleen acroparesthesieën (periodieke pijn aanvallen in handpalmen en voetzolen) hadden. Er was slechts beperkte data van patiënten die geen symptomen op baseline hadden maar symptomen kregen gedurende follow-up (n=7, 2 mannen en 5 vrouwen).

In tabel 8 staan de patiëntkenmerken op baseline beschreven. Voor het bepalen van de kans op complicaties werd de hele symptomatische groep patiënten meegenomen inclusief de patiënten die al eerder een complicatie hadden meegemaakt. In de NH groep had 30,9% van de patiënten een R112H en P60L mutatie (een mildere vorm van de aandoening) tegenover 5,2% in de ERT groep. Dit was het enige punt waarop de twee groepen significant verschillend waren.

Tabel 8 Baseline patiëntkenmerken tijdens eerste bezoek AMC van symptomatische patiënten (n=100) die startten met ERT (n=58, ERT-S) en de NH groep (n=42, NH-S) voor de schatting van behandeldeffect

	NH groep (%)	ERT groep (%)	p-waarde
N	42	58	
Man (%)	21 (50)	27 (46,6)	0,74
Atypisch/ R112H en P60L mutatie	13 (30,9)	3 (5,2)	0.001
ACE/ARB bij diagnose	8 (19.0)	15 (25.9)	0.43
Slechts 1 symptoom bij diagnose	16 (38,1)	30 (51,7)	0.58
Meerdere symptomen of complicaties vóór start met ERT (ERT nog niet beschikbaar/ voor diagnose)	26 (61.9)	26 (44.8)	0.58

5 Naast de data uit het Nederlandse Fabry cohort zijn voor de validatie van de overgangskansen ook gegevens uit een door AMC uitgevoerd review gebruikt. Dit review is door de aanvrager als appendix aan het dossier toegevoegd.

Conclusie:

10 De CFH is van oordeel dat voldoende inzicht is gegeven in de studiepopulatie die is onderzocht in de kosteneffectiviteitanalyse.

4.f. Uitkomstmaten

Aantal jaren vrij van orgaanschade

15 Eindorgaanschade wordt gedefinieerd als de ontwikkeling van een complicatie: nierfalen, noodzakelijke dialyse of niertransplantatie, hartfalen of een beroerte. De proporties behandelde en onbehandelde patiënten dat geen complicaties ontwikkelde is gebaseerd op de overgangskansen zoals beschreven in paragraaf 4.j. over inputparameters. De jaren zonder orgaanschade wordt dan berekend door de optelsom van deze proporties binnen elke cyclus (asymptomatisch en
20 symptomatisch) en vervolgens over alle volgende cycli.

Kwaliteit van leven (utiliteiten) en QALY 's

25 Kwaliteit van leven is bepaald op basis van de SF-36 vragenlijst. De utiliteiten voor het bepalen van de QALYs in het Markovmodel zijn bepaald op basis van de EQ-5D vragenlijst. De EQ-5D vragenlijst werd elk kwartaal ingevuld. Het percentage missende waarden in de Fabry database bleek lager dan 0,5%. De EQ-5D scoringsprofielen tijdens elke meting werden gewaardeerd met behulp van bestaande algoritmes gebaseerd op interviews met niet- geïnstitutionaliseerde volwassenen in de UK in de base-case analyse¹² of de Nederlandse bevolking¹³ in een gevoeligheidsanalyse. Deze
30 algoritmes zijn gebaseerd op time-trade-off technieken om preferenties voor verschillende gezondheidstoestanden van de algemene bevolking in kaart te brengen. De resulterende utiliteiten werden gemiddeld per patiënt per gezondheidstoestand en vervolgens, per gezondheidstoestand over patiënten. Het effect van ERT in termen van QALY 's werd bepaald door het cumulatieve aantal QALY 's berekend over de tijd tussen behandelde en onbehandelde patiënten te vergelijken.

35 Kosten

Directe en indirecte medische kosten worden bepaald op basis van AMC gegevens en vragenlijsten. De indirecte niet-medische kosten worden bepaald op basis van vragenlijsten. De directe niet-medische kosten (bijv. reiskosten en informele zorgkosten) worden buiten beschouwing gelaten vanwege hun minimale bijdrage aan de totale kosten.

40 Vanwege het ontbreken van een voor Nederland gevalideerde specifieke kwaliteit van leven vragenlijst voor Fabry patiënten is dit als uitkomstmaat buiten beschouwing gelaten.

45 Vanwege het kleine patiëntenaantal in het Nederlandse uitkomstenonderzoek werden twee aannames/ simplificaties gedaan.

- Het aantal QALY 's dat werd bepaald voor de gemiddelde patiënt per cyclus per gezondheidstoestand werd gelijk gesteld voor zowel behandelde als onbehandelde patiënten en voor vrouwen en mannen.
- De kosten die gemaakt worden per gemiddelde patiënt per cyclus per gezondheidstoestand zijn ook gelijk voor behandelde en onbehandelde patiënten en voor vrouwen en mannen, met uitzondering van de ERT kosten.

50

Deze aannames werden gedaan om indicatie bias te minimaliseren. De verschillen tussen behandelde en onbehandelde patiënten worden bepaald door de verschillende overgangskansen en de ERT medicatiekosten.

5 Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen uitkomstmaten.

4.g. Kosten

10 Zorggebruik van ziekenhuiszorg in het AMC werd verzameld van februari 2004 tot november 2010 uit het lokale ziekenhuis informatie systeem. Gegevens over andere medische zorg en werkverzuim werden verzameld door middel van 3 maandelijks vragenlijsten van november 2008 tot december 2010. Alle kostprijzen werden omgezet naar basisjaar 2009. Alle kosten werden bepaald door gegevens uit het uitkomstenonderzoek behalve de kosten van nierdialyse en niertransplantatie (€60.000 op basis van van den Ham 2006, referentie ontbreekt!).

15 Het zorggebruik gemeten met de vragenlijsten werd vermenigvuldigd met de betreffende kostprijzen uit de kostenhandleiding¹⁴, het zorggebruik gemeten met het AMC informatiesysteem werden vermenigvuldigd met AMC kostprijzen.¹⁵ De totale kosten werden gemiddeld per patiënt per gezondheidstoestand per jaar om zo te komen tot de gemiddelde jaarlijkse AMC kosten per gezondheidstoestand. Alle andere kosten (vermenigvuldiging zorggebruik met kostprijzen) uit de vragenlijsten werden ook gemiddeld per patiënt per gezondheidstoestand, vermenigvuldigd met vier om tot jaarlijkse kosten te komen en vervolgens werd dit gemiddeld per gezondheidstoestand over alle patiënten.

20 De gemiddelde jaarlijkse medicatiekosten van ERT per patiënt werden van te voren vastgesteld voor een patiënt van 70 kg. en was gelijk voor alle stadia van de ziekte.

25 De exacte waarden van zorggebruik en kosten werden al eerder uiteengezet in paragraaf 3.e over kosten resulterend uit het uitkomstenonderzoek.

De kosten van productiviteitsverlies werden als volgt berekend volgens de human capital methode:

- het totale gemiddelde aantal uren per werkdag en totaal gemiddeld aantal werkdagen per week voor patiënten met betaald werk werd berekend.
- 30 - Voor elke patiënt met betaald werk werd het gemiddeld aantal dagen ziekteverzuim in dagen bepaald
- Het gemiddeld aantal dagen werd vermenigvuldigd met 26 en met het gemiddeld aantal uren per werkdag voor patiënten met een betaalde baan om tot de jaarlijkse gemiddelde productiviteitsverlies per patiënt per gezondheidstoestand te komen
- 35 - Voor arbeidsongeschikte patiënten vanwege de ziekte van Fabry werd een jaarlijks aantal uren geschat op basis van totaal aantal uren per werkdag en totaal aantal werkdagen per week voor patiënten met een betaalde baan.
- Voor patiënten die geen werk hebben vanwege andere redenen dan de ziekte van Fabry werd een productiviteitsverlies van 0 aangenomen.
- 40 - De gemiddelde jaarlijkse uren productiviteitsverlies werden vermenigvuldigd met de kostprijs onafhankelijk van geslacht en leeftijd volgens de kostenhandleiding (€30 per uur).¹⁴

45 Er is niet gekozen voor de in Nederland veelal gebruikte frictiekosten methode omdat dit volgens de aanvrager hier niet de juiste methode is gezien de beperkingen van de begrensde frictieperiode en de extrapolatie daarvan naar een levenslange tijdshorizon. De kosten van productiviteitsverlies werden niet meegenomen in de base-case analyse maar enkel bestudeerd in een gevoeligheidsanalyse.

Conclusie:

50 De CFH is van oordeel dat de methode van kostenschatting goed beschreven is en dat voldoende inzichtelijk is gemaakt welke kosten als input voor het model gebruikt zijn.

De CFH is van oordeel dat het gebruik van human capital methode in plaats van de in Nederland veelal gebruikte frictiekostenmethode niet goed beargumenteerd is. De CFH is verder van oordeel dat de productiviteitskosten in de base-case analyse meegenomen hadden moeten worden.

4.h. Discontering

De kosten worden gediscoteerd met 4% en de effecten met 1.5%. Daarnaast worden de resultaten ook gepresenteerd zonder discontering.

5 4.i. Modelstructuur

AMC gebruikt modellering voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van ERT versus geen behandeling omdat de kosten en effecten op basis van het uitkomstenonderzoek indicatie bias zullen bevatten. De patiënten in de NH groep zullen jongeren en gezondere patiënten betreffen dan de patiënten in de ERT groep. De retrospectieve dataverzameling (incidentie van symptomen, complicaties en dood) geven de mogelijkheid een geboorte cohort te simuleren met een markovmodel om zo de invloed van indicatie bias te vermijden.

De modelstructuur van de aanvrager is een markovmodel met een levenslange tijdschizont startend vanaf geboorte (asymptotisch) tot dood of 70 jaar (wat zich als eerste voordoet).

De volgende 11 gezondheidstoestanden worden onderscheiden:

- Geen symptomen (geen linkerventrikel hypotrofie, chronisch nierfalen of wittestofafwijkingen)
- Acroparesthesie
- Symptomen (linkerventrikel hypotrofie, chronisch nierfalen fase 1-4, of wittestofafwijkingen)
- Eindstadium nierfalen (chronisch nierfalen fase 5, dialyse of transplantatie)
- Cardiovasculaire complicatie(s)
- Cerebrovasculaire accident (beroerte, diagnose door neuroloog)
- Eindstadium nierfalen en cardiovasculaire complicatie(s)
- Eindstadium nierfalen en CVA
- Cardiovasculaire complicatie(s) en CVA
- Eindstadium nierfalen en cardiovasculaire complicatie(s) en CVA
- Sterfte

De volgende aannames met betrekking tot overgang tussen de gezondheidstoestanden zijn gedaan:

- patiënten gaan van “geen symptomen” naar “acroparesthesie” of “symptomen”
- patiënten gaan van “symptomen” naar de enkele complicatie toestanden
- patiënten gaan van de enkele complicatie naar dubbele complicatie toestanden
- patiënten gaan van de dubbele complicatie toestanden naar de drievoudige complicatie toestanden
- in alle toestanden kunnen patiënten sterven
- patiënten met eindstadium nierfalen kunnen weer terug gaan naar de toestand “symptomen” als ze een niertransplantatie hebben ondergaan

De effectparameter jaren zonder orgaanschade komt overeen met het aantal jaren in de toestanden “geen symptomen”, “acroparesthesie” en “symptomen”. De cyclusduur is 1 jaar. In de base case analyse komen patiënten (mannen en vrouwen) in het model vanaf geboorte, en ERT wordt gestart zodra zich symptomen voordoen. In figuur 1 staat een deel van het model schematisch weergegeven. De validiteit van de gebruikte overgangskansen is geëvalueerd door de modelresultaten te vergelijken met gegevens uit de literatuur zoals uitgebreid beschreven in appendix 3.8 van het dossier. De plausibiliteit van ziekte progressie en patiënten verdelingen over de gezondheidstoestanden is geëvalueerd door een drietal lokale experts (C Hollak, G Linthorst, S Rombach).

45 Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen modelstructuur.

4.j. Inputparameters

De transitiekansen zoals gebruikt in het Markovmodel zijn gebaseerd op het uitkomstenonderzoek. In tabellen 9a tot en met 9c staan de jaarlijkse transitiekansen weergegeven. Multipole logistische regressie is gebruikt om de kans op eerste, tweede en derde complicaties te schatten met ERT behandelduur, leeftijd en geslacht als voorspellende variabelen. In eerste instantie is een multipole logistische regressie analyse van het krijgen van een complicatie verricht waarbij ERT behandeling als een dichotome variabele werd toegevoegd. Echter, het wel of niet

behandeld worden met ERT bleek in dit geval niet bij te dragen aan de voorspelling voor het krijgen van een complicatie. Aangezien de ziekte van Fabry een chronische ziekte is waarbij er stapeling optreedt van sfingolipiden werd de hypothese overwogen of langdurig moet worden behandeld alvorens een effect op lange termijn zichtbaar wordt. Hoewel het gebruikelijker is om dan Cox-regressie te gebruiken met ERT behandelduur als één van de predictoren van de tijd tot het optreden van een complicatie als uitkomstmaat, werd niet voldaan aan de assumptie van proportional hazards in het Cox regressie model. Daarop is ERT behandelduur wel als predictor gehandhaafd, maar is opnieuw logistische regressie toegepast met het verkrijgen van een complicatie als uitkomstmaat. Inderdaad bleek dat ERT duur bijdroeg aan de predictie van het ontstaan van complicaties.

Het regressie model genereerde de kans om in een bepaalde gezondheidstoestand te verkeren voor mannen of vrouwen op een bepaalde leeftijd en een bepaalde ERT behandelduur. Er werden vervolgens constante jaarlijkse kansen geschat onafhankelijk van leeftijd en ERT duur. Dit omdat een markovmodel geen geheugen heeft betreffende de ziektegeschiedenis van een patiënt, en patiënten op verschillende leeftijden en met verschillende ziekteduur in een nieuw ziektestadium komen. Voor de NH (onbehandelde) groep werd de tijd tot de volgende gezondheidstoestand bepaald door middel van een Kaplan-Meier analyse met behulp van de retrospectieve data uit het uitkomstenonderzoek over het natuurlijk beloop van de ziekte. Allereerst is de overgangskans van een symptoom naar een eerste complicatie bepaald of van eerste naar een tweede complicatie. Daarna is deze kans vermenigvuldigd met de proportie van een bepaalde complicatie in het Nederlandse Fabry cohort, voor mannen en vrouwen apart. Bijvoorbeeld: 22 mannen met symptomen ontwikkelden een complicatie: 3/22 ESRD, 13/22 cardiale complicaties, 5/22 CVA, 1/22 overlijden. Deze proporties zijn vermenigvuldigd met de kans op een eerste complicatie voor mannen.

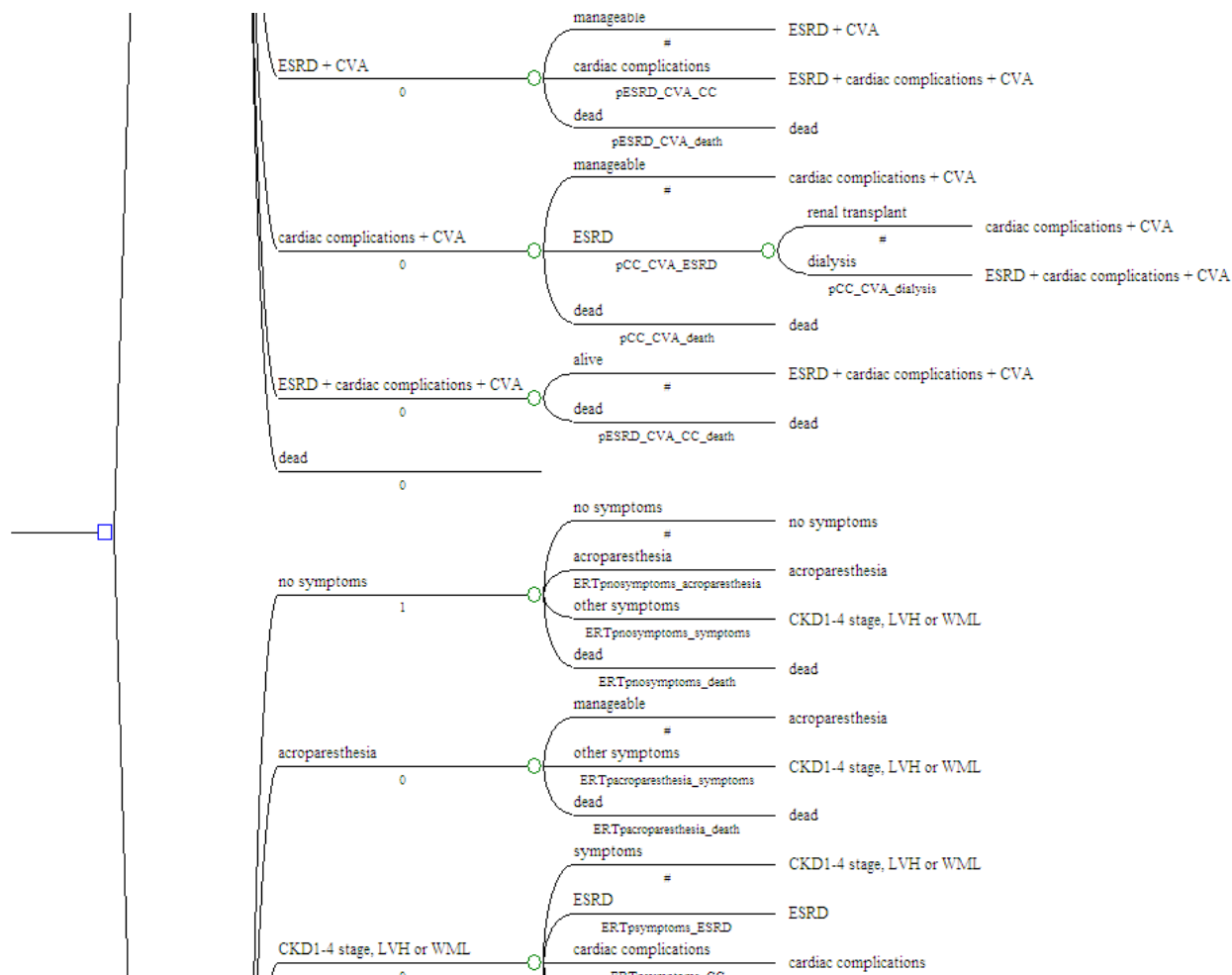
Voor de berekening van behandelingseffect op het ziektebeloop bij start ERT behandeling, werd de mediane behandelduur binnen elke toestand berekend en de odd's ratio werd vervolgens gebruikt om de relatieve risico reductie gedurende die periode te berekenen. De jaarlijkse risico reductie werd dan berekend met de Markov cyclus correctie factor volgens Brigg's & Sculpher.¹⁶ De jaarlijkse kans bij start ERT behandeling is dan de jaarlijkse kans in dezelfde toestand vermenigvuldigd met 1-relatieve risicoreductie.

De kans op overlijden is berekend zoals ook de kans op een van de andere complicaties is berekend. Omdat ook in de gezonde populatie de kans op sterfte met de leeftijd toeneemt, is de kans op overlijden vergeleken met die van de Nederlandse bevolking. Indien de sterftekans in een bepaalde cyclus (oftewel leeftijd) van het Markov model lager werd dan verwacht op basis van gegevens beschikbaar via CBS, bijvoorbeeld bij jonge patiënten of als gevolg van de behandeling, werd de kans op overlijden (1-kans op overleven) volgens het CBS aangehouden (www.cbs.nl, overlevingskansen, January24th 2011).

De kosten die als input voor het model zijn gebruikt werden reeds beschreven in tabel 7 in paragraaf 3.e. In tabel 10 staan de utiliteiten die zijn gebruikt als input van het model. Zoals al eerder beschreven zijn voor de base-case analyse de UK EQ-5D scoringsprofielen gebruikt. De Nederlandse utiliteiten zijn in gevoeligheidsanalyses onderzocht.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de inputparameters voldoende uitgewerkt zijn, echter de Nederlandse EQ-5D scoringsprofielen hadden in de base-case analyse gebruikt moeten worden.



Figuur 1 Een snapshot van de modelstructuur

Tabel 9a. Jaarlijkse beta-distributed overgangskansen voor onbehandelde en behandelde mannen

Transitie	Jaarlijkse kans NH mannen	95% BI	Jaarlijkse kans ERT mannen	95% BI
Geen symptomen > Acroparesthesie	0.0830	0.0027-0.2852	0.0830	0.0035-0.2642
Acroparesthesie > symptomen	0.0711	0.0019-0.2354	0.0711	0.0020-0.2409
Acroparesthesie > sterfte	CBS	CBS	CBS	CBS
Geen symptomen > symptomen	0.0391	0.0008-0.1432	0.0391	0.0008-0.1432
Symptomen > ESRD	0.0020	0.0000-0.0076	0.0017	0.0000-0.0059
Symptomen > CC	0.0097	0.0003-0.0354	0.0085	0.0002-0.0324
Symptomen > CVA	0.0034	0.0001-0.0127	0.0029	0.0001-0.0108
Symptomen > Sterfte	0.0006	0.0000-0.0021	0.0006	0.0000-0.0022

5 CBS: mortaliteitsdata gebaseerd op de algemene populatie werden gebruikt voor dit ziektestadium

Tabel 9b. Jaarlijkse beta-distributed overgangskansen voor onbehandelde en behandelde vrouwen

Transitie	Jaarlijkse kans NH vrouwen	95% BI	Jaarlijkse kans ERT vrouwen	95% BI
Geen symptomen > Acroparesthesie	0.0472	0.0008-0.1662	0.0472	0.0012-0.1620
Acroparesthesie > symptomen	0.1018	0.0025-0.3781	0.1018	0.0028-0.3216
Acroparesthesie > sterfte	CBS	CBS	CBS	CBS
Geen symptomen > symptomen	0.0391	0.0009-0.1341	0.0391	0.0009-0.1251
Symptomen > ESRD	0.0018	0,0000-0.0072	0.0016	0.0000-0.0065
Symptomen > CC	0.0071	0.0001-0.0275	0.0062	0.0002-0.0268
Symptomen > CVA	0.0027	0.0001-0.0097	0.0024	0.0001-0.0093

Symptomen > sterfte	CBS	CBS	CBS	CBS
---------------------	-----	-----	-----	-----

CBS: mortaliteitsdata gebaseerd op de algemene population werd gebruikt voor dit ziektestadium

Tabel 9c. Jaarlijkse beta-distributed overgangskansen voor onbehandelde en behandelde mannen en vrouwen

Transitie	Jaarlijkse kans NH	95% BI	Jaarlijkse kans ERT	95% BI
ESRD > CC	0.0133	0.0004-0.0462	0.0086	0.0002-0.0316
ESRD > CVA	0.0098	0.0002-0.0344	0.0063	0.0002-0.0260
ESRD > sterfte	0.0169	0.0004-0.0648	0.0109	0.0003-0.0425
CC > ESRD	0.0077	0.0003-0.0316	0.0050	0.0001-0.0186
CC > CVA	0.0118	0.0006-0.0526	0.0077	0.0002-0.0285
CC > sterfte	0.0206	0.0008-0.0706	0.0134	0.0003-0.0519
CVA > ESRD	0.0070	0.0002-0.0266	0.0045	0.0001-0.0168
CVA > CC	0.0146	0.0003-0.0620	0.0094	0.0002-0.0321
CVA > sterfte	0.0186	0.0005-0.0655	0.0120	0.0003-0.0397
2 complicaties > 3 ^e C	0.1379	0.0167-0.3565	0.1379	0.0216-0.3506
2 complicaties > sterfte	0.4068	0.1438-0.7065	0.4068	0.1512-0.7009
3 complicaties > sterfte	0.4068	0.1228-0.6943	0.4068	0.1327-0.6961

5 Tabel 10 Utiliteiten per ziektestadium en per populatie

	N	Land	Gemiddelde utiliteit	Bias corrected and accelerated 95% lower confidence limit (BCaLCL)	Bias corrected and accelerated 95% upper confidence limit (BCaUCL)
Asymptomatisch	19	UK	0.874	0.804	0.934
		NL	0.889	0.824	0.945
Symptomatisch	55	UK	0.762	0.699	0.822
		NL	0.797	0.738	0.849
Een complicatie	18	UK	0.744	0.658	0.821
		NL	0.780	0.705	0.847
Meer complicaties	5	UK	0.584	0.378	0.790
		NL	0.660	0.474	0.840
Totaal	97	UK	0.772	0.729	0.815
		NL	0.805	0.765	0.844

4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- De keuze van disconteringspercentage (geen discontering versus disconteren van effecten 1,5% en kosten 4%)
- De kosten van ERT behandeling per jaar (minus €50.000)

Het is alleen interessant om univariate gevoeligheidsanalyses uit te voeren voor parameters die tussen beide groepen verschillen, de kosten van ERT behandeling bijvoorbeeld. De onzekerheid rond de overgangskansen wordt verder bestudeerd in een probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat voldoende univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd.

4.l. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De aanvrager deed probabilistische gevoeligheidsanalyses om de onzekerheid omtrent de transitiekansen te bepalen met behulp van Monte Carlo simulaties (gebaseerd op bètaverdelingen gedefinieerd door alpha en bèta die de kans op complicaties weergeven). Voor elk van de 1.000 runs in de simulatie, werd de net cost benefit van ERT versus geen ERT bepaald, gegeven willingness to pay levels van 20.000 tot 10.000.000 euro per QALY.

Om het relatieve belang van de onzekerheden rondom de verschillende overgangskansen in de basisanalyse met het Markov model nader toe te lichten, heeft de aanvrager een aanvullende ‘backward stepwise’ logistische regressieanalyse uitgevoerd met alle probabilistische overgangskansen als predictoren en de gedichotomiseerde netto monetaire opbrengsten uit het Markov model als afhankelijke variabele, op basis van een Monte Carlo simulatie met 1000 runs (van telkens 10 trekkingen uit alle verdelingen per run).

De gedichotomiseerde netto monetaire opbrengst is bepaald door

i) het verschil in kosten tijdens het leven tussen behandelde en onbehandelde patiënten af te trekken van het product van het verschil in QALY’s tijdens het leven enerzijds en de willingness-to-pay per QALY (WTP) anderzijds (delta QALY *WTP minus delta kosten) en

ii) het resultaat te dichotomiseren door aan de positieve respectievelijk negatieve opbrengsten een 1 dan wel 0 toe te kennen. Een 1 betekent in dat geval dat de behandeling met ERT bij de gegeven WTP doelmatig is.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses.

4.m. Scenario analyses

De volgende scenario analyses werden uitgevoerd:

1) startleeftijd ERT wordt op 40 jaar gezet. In het uitkomstenonderzoek was de gemiddelde leeftijd bij start ERT 40.6 jaar voor zowel mannen als vrouwen. Men verwacht echter dat door een grotere bewustwording de leeftijd van diagnose steeds eerder zal zijn. Daarom is in de base- case analyse aangenomen dat gestart wordt met behandeling zodra er symptomen zijn.

2) lagere kwaliteit van leven gedurende natuurlijk beloop. Dit is gebaseerd op de literatuur¹⁰, waar de utiliteit bij onbehandelde patiënten 0,1 lager lag dan de behandelde groep (0,64 versus 0,74).

3) alleen inclusie van patiënten met de klassieke mutatie. Patiënten met de atypische mutatie hebben een langzamere progressie dan de klassieke mutatie.¹⁷ De jaarlijkse kansen werden bepaald door de atypische patiënten eruit te laten.

4) het natuurlijk beloop van de ziekte indien alle patiënten behandeld worden met ACE-inhibitoren of Angiotensine-receptor blockers (ARB).

5) De ernstig zieke patiënten (met 2 complicaties) worden niet behandeld met ERT.

6) Inclusie indirecte niet-medische kosten.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen scenario- analyses.

5. Resultaten doelmatigheidsonderzoek

5.a Incrementele en totale effecten

In figuur C van het dossier presenteert de aanvrager de kansen (om in elke gezondheidstoestand te verkeren) gedurende de tijd (70 jaar) voor de NH en ERT groep en voor mannen en vrouwen afzonderlijk. Hieruit valt af te leiden dat de verschillen in effect tussen behandelen en niet behandelen minimaal zijn omdat de curven niet veel van elkaar verschillen. In tabel 11 worden de effecten gepresenteerd in de vorm van aantal jaren zonder orgaanschade en QALY ’s van de twee behandelarmen. Behandeling met agalsidase alfa of bèta leidt tot 0,7 extra jaren zonder orgaanschade (0,8 bij mannen en 0,6 bij vrouwen) en 0,7 extra QALY ’s (0,8 bij mannen en 0,7 bij vrouwen) bij discontering. Daarnaast zijn de aantallen ook weergegeven zonder discontering.

Tabel 11 Incrementele effecten van behandeling met agalsidase alfa of bèta versus standaard behandeling

	Discontering 1.5%			Discontering 0%		
	Agalsidase alfa of bèta	Standaard behandeling	Vershil	Agalsidase alfa of bèta	Standaard behandeling	Vershil
Mannen+vrouwen						
Jaren zonder orgaanschade	36,9	36,1	0,7	56,5	55,0	1,5
QALY ’s	32,1	31,3	0,7	50,2	48,6	1,6
Mannen						

Jaren zonder orgaanschade	36,2	35,4	0,8	55,1	53,5	1,6
QALY 's	31,7	30,9	0,8	49,5	47,8	1,7
Vrouwen						
Jaren zonder orgaanschade	37,7	37,1	0,6	58,2	56,9	1,3
QALY 's	32,6	31,9	0,7	51,1	49,7	1,4

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de incrementele en totale effecten goed zijn uitgewerkt.

5 **5.b Incrementele en totale kosten**

In Figuur A en B van het dossier staat het totale zorggebruik per ziektestadium gepresenteerd. De kosten en het zorggebruik is niet per behandelgroep geschat maar per ziektestadium. Tabel 12 beschrijft de totale en incrementele kosten van standaard behandeling ten opzichte van behandeling met agalsidase alfa of bèta. Bij een disconteringspercentage van 4% blijkt dat agalsidase alfa of bèta behandeling leidt tot €2.420.956 meer kosten dan standaardbehandeling over een periode van 70 jaar. Bij geen discontering is dat verschil bijna €10 miljoen.

Tabel 10 Incrementele en totale kosten van behandeling met agalsidase alfa en beta versus standaard behandeling

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	Agalsidase alfa of bèta	Standaard behandeling	Vershil	Agalsidase alfa of bèta	Standaard behandeling	Vershil
Mannen+vrouwen	€ 2.504.727	€ 83.772	€ 2.420.956	€ 9.918.352	€ 270.964	€ 9.647.388
Mannen	€ 2.433.824	€ 85.305	€ 2.348.519	€ 9.615.920	€ 272.892	€ 9.343.082
Vrouwen	€ 2.516.273	€ 81.624	€ 2.434.649	€ 10.056.623	€ 267.517	€ 9.789.106

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de incrementele en totale kosten goed zijn uitgewerkt.

20 **5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's**

Tabel 11 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling

ICER	Discontering	Geen discontering
Mannen+vrouwen		
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€ 3.318.239	€ 6.560.885
Incrementele kosten per QALY	€ 3.282.252	€ 6.065.529
Mannen		
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€ 2.982.022	€ 5.917.091
Incrementele kosten per QALY	€ 2.947.380	€ 5.451.797
Vrouwen		
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€ 3.797.767	€ 7.527.013
Incrementele kosten per QALY	€ 3.742.702	€ 6.955.612

De kosteneffectiviteitsratio van agalsidase alfa of bèta behandeling ten opzichte van standaardbehandeling is € 3.3 miljoen per QALY (tabel 11).

25 **5.d Univariate gevoeligheidsanalyses**

In de univariate gevoeligheidsanalyse is bekeken wat de invloed is van een 25% verlaging (=€50.000) van de ERT behandelkosten op de definitieve resultaten. Deze parameter blijkt van grote invloed, want de ICER verlaagt ook met 25% (naar € 2.43 miljoen per QALY met discontering).

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de gevoeligheidsanalyses voldoende zijn uitgevoerd.

De CFH is van oordeel dat de ERT behandelkosten de belangrijkste driver zijn voor de hoogte van de ICER, zeker gezien het feit dat alle andere kosten gerelateerd zijn aan ziektestadium en de overgangskansen tussen beide behandelingen niet veel verschillen.

5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Uit de cost-effectiveness acceptability curves zoals gepresenteerd in Figuur D van het dossier blijkt de onzekerheid rondom de overgangskansen na Monte-Carlo simulatie. De kans dat ERT kosteneffectief is bij een willingness to pay van € 500.000 per QALY is minder dan 20%. Bij een drempelwaarde van €10 miljoen per QALY is de kans dat ERT kosteneffectief is 44%. De resultaten zijn erg gevoelig voor de inputwaarden van transitiekansen want op basis van de bèta-verdelingen is de kans 50% dat ERT kosteneffectief is bij een drempelwaarde van €37,5 miljoen.

Uit de aanvullende 'backward stepwise' logistische regressieanalyse komt naar voren dat de onzekerheden rondom de overgangskansen pas van invloed zijn ($p < 0.001$) op de beslissing of ERT als doelmatig kan worden aangemerkt vanaf WTP-waarden van ongeveer 1 miljoen euro per QALY of hoger. Met andere woorden, het model is ongevoelig voor de onzekere overgangskansen voor de gangbare WTP-waarden per QALY.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de aanvrager de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse voldoende heeft beschreven.

5.f. Scenario analyses

Tabel 12 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling resulterend uit scenario-analyses (in miljoenen euro's)

ICER	Base-case (met discounting)	S1: start ERT bij 40 jaar	S2: lagere KvL tijdens NH	S3: alleen klassieke mutatie	S4: ACE-ARB tijdens NH	S5: geen ERT indien 2 complicaties	S6: inclusie indirecte kosten
Mannen+vrouwen							
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€3,3	€ 3.7	-	€ 3.3	€ 293	€ 3,3	€ 3,3
Incrementele kosten per QALY	€3,3	€ 2.2	€ 0.5	€ 3.0	€ 12	€ 3,3	€ 3,3
Mannen							
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€3,0	€ 3.1	-	€ 2.9	€ 230	€ 3,0	€ 3,0
Incrementele kosten per QALY	€3,0	€ 2.1	€ 0.5	€ 2.7	€ 7.6	€ 3,0	€ 3,0
Vrouwen							
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€3,8	€ 4.1	-	€ 3.7	€ 385	€ 3,8	€ 3,8
Incrementele kosten per QALY	€3,7	€ 2.4	€ 0.5	€ 3.5	€ 22	€ 3,7	€ 3,8

In tabel 12 worden de resultaten van de verschillende scenario-analyses beschreven. Scenario 5 en 6 zijn echter nog niet eerder beschreven en het scenario om naar de AMC patiënten populatie van december 2010 te kijken ontbreekt ook. In alle scenario's blijft de ICER tussen de 2 en 4 miljoen euro per QALY liggen behalve bij scenario 2 en 4. Als zoals in scenario 2 de utiliteiten worden verlaagd voor de natuurlijk beloop groep dan dalen de ICER's naar circa 0,5 miljoen euro. Uit scenario 4 blijkt ERT minder waarde te hebben als patiënten al ACE-inhibitors of ARB gebruiken want dan daalt het aantal gewonnen jaren zonder orgaanschade naar 0,017 ten opzichte van 1,5 in de base-case analyse. Dit scenario dient echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden omdat de risicoreductie is gebaseerd op hazard ratios die bepaald zijn bij andere groepen

patiënten met cardiovasculair risico. Voor deze analyse is het effect van ACE/ARB op ziekteprogressie in deze patiëntengroep geëxtrapoleerd naar patiënten met de ziekte van Fabry. Of de risico-reductie van behandeling ACE/ARB bij patiënten met de ziekte van Fabry eenzelfde risico-reductie geeft als bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico is niet bekend. Studies naar het effect van ACE-ARB bij de ziekte van Fabry dienen dit te bevestigen.

ERT behandeling is het meest kosteneffectief bij mannen met de klassieke mutatie, zonder ACE-AT2 behandeling en een hogere utiliteitsscore ten opzichte van de NH groep en die ERT starten bij symptomen. ERT behandeling is het minst kosteneffectief bij vrouwen die behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors vanaf het moment dat zich symptomen voordoen.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de resultaten over scenario- analyses voldoende uitgewerkt zijn.

6. Overwegingen en conclusie

Het AMC claimt dat het gebruik van agalsidase alfa of bèta bij de behandeling van de ziekte van Fabry de progressie naar eerste en tweede complicaties (gerelateerd aan falen van nieren, hart en hersenen) vertraagt in vergelijking met geen behandeling. In het vroege symptomatische stadium kan ERT behandeling de progressie van linkerventrikelmassa bij mannen verbeteren en kan behandeling bijdragen aan een stabilisatie van nierfunctie en linkerventrikelmassa bij vrouwen.

De resultaten laten zien dat ondanks het gebruik van agalsidase alfa of bèta bij de behandeling van de ziekte van Fabry bij mannen progressie van verminderde nierfunctie en hartgrootte optreedt en dat wittestofafwijkingen en klinische complicaties zich blijven ontwikkelen. Bij de vrouwen die behandeld werden bleven nierfunctie en hartgrootte stabiel, terwijl er ondanks de behandeling wel een ontwikkeling was van wittestofafwijkingen en klinische complicaties.

Er werd geen verschil waargenomen in de duur tot de eerste complicatie tussen beide groepen ($p=0.69$), ook niet als de atypische patiënten buiten beschouwing werden gelaten ($p=0.28$). De odds ratio voor het ontwikkelen van een eerste complicatie nam toe met de leeftijd (OR 1,05 (95% BI: 1.0- 1,1) per jaar, $p=0,012$), en nam af bij een langere ERT behandelduur (OR 0,82 (95% BI: 0,68-0,96) per jaar met ERT, $p=0,015$) onafhankelijk van geslacht. ERT behandelduur bleek ook significant bij te dragen aan de ontwikkeling van een tweede complicatie (OR 0,52 (95% BI: 0,31-0,88), per jaar met ERT, $p=0,014$). De kwaliteit van leven wordt beter gewaardeerd in het asymptomatisch stadium dan in alle daarop volgende ziektestadia. De utiliteiten dalen slechts een klein beetje bij verandering van symptomatische naar een enkele complicatie, maar de utiliteiten dalen sterk als zich meerdere complicaties voordoen. De jaarlijkse kosten van ERT behandeling zijn vele malen hoger dan de kosten van monitoring en ondersteunende zorg. De kosten van ziekenhuisopnames stijgen naarmate de patiënt zich in een meer progressief ziektestadium bevindt.

De CFH concludeert dat de doeltreffendheid van het gebruik van agalsidase alfa of bèta voor de behandeling van de ziekte van Fabry in de klinische praktijk voldoende door de aanvrager onderbouwd is.

Het AMC claimt dat agalsidase alfa en bèta slechts een kleine gezondheidswinst laten zien in een cohort van geboorte tot 70 jaar waarbij patiënten met ERT starten zodra zich symptomen voordoen. De extra jaren zonder orgaanschade is 1,5. Omdat ERT een kostbare behandeling is resulteert dit in ICER's van miljoenen euro's. Er is niet gekeken naar een verschil tussen behandeling met agalsidase alfa en bèta omdat hier nog te weinig over bekend is. Vanwege de hoge kosten die gepaard gaan met deze behandeling is het van belang het gebruik te beperken tot die groepen die er het meeste baat bij hebben.

De kosteneffectiviteitsratio van agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling in de base-case analyse is € 3,3 miljoen per QALY. De ICER 's zijn gevoelig voor verandering van agalsidase alfa en bèta medicatiekosten, transitiekansen, utiliteiten en het wel of niet meenemen van ACE-inhibitors of ARB behandeling. ERT behandeling is het meest kosteneffectief bij mannen met de klassieke mutatie die ERT starten bij symptomen, niet behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors en een hogere utiliteitsscore hebben ten opzichte van de NH groep. ERT behandeling is het minst kosteneffectief bij vrouwen die behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors vanaf het moment dat zich symptomen voordoen.

De CFH concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager voldoende onderbouwd is.

Oordeel CFH over claim van de aanvrager:

De CFH vindt dat de resultaten uit het uitkomstenonderzoek voldoende onderbouwing bieden voor de vaststelling van de kosteneffectiviteit en de doeltreffendheid van agalsidase alfa en bèta gebruik bij patiënten met de ziekte van Fabry in de Nederlandse klinische praktijk.

5

7. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase beta (Fabrazyme®) bij de indicatie ziekte van Fabry: herziene versie. Diemen: CVZ; 2007.
- 10 2. Vraagstelling doelmatigheidstoets agalsidase alfa en beta versie CFH 23-6-06, CVZ
3. Replagal. Samenvatting van de productkenmerken.
www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf.
- 15 4. Fabrazyme. Samenvatting van de productkenmerken.
www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf.
5. Wilcox,W.R., Oliveira,J.P., Hopkin,R.J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol.Genet.Metab* 2008, 93, 112-128.
- 20 6. Sims,K., Politei,J., Banikazemi,M. et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009, 40, 788-794.
7. Schiffmann,R., Warnock,D.G., Banikazemi,M. et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol.Dial.Transplant.*2009, 24, 2102-2111.
- 25 8. Ortiz,A., Cianciaruso,B., Cizmarik,M. et al. Endstage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2010, 25, 769-775.
9. Vedder,A.C., Linthorst,G.E., Houge,G., et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS.One.* 2007, 2, e598.
- 30 10. Hoffmann,B., Garcia de,L.A., Mehta,A. et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J.Med.Genet.* 2005, 42, 247-252.
11. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab.* 2010;99:367-73.
- 35 12. Dolan,P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med.Care* 1997, 35, 1095- 1108.
13. Lamers L.M., Stalmeier.P.F.M., McDonnell J. et al. Kwaliteit van leven in economische evaluaties: het Nederlands EQ-5D-tarief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005, 9 juli; 149(28), 1574-8.
14. kostenhandleiding
15. Asselman. *Kostprijzen in ziekenhuizen.* 2008. Bohn Stafleu van Loghum. Ref Type: Generic
- 40 16. Briggs,A. & Sculpher,M. (1998) An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.*, 13, 397-409.
17. Aerts,J.M., Groener,J.E., Kuiper,S. et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2008, 105, 2812-2817.

45