

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

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

0530.2016008492

Datum 1 maart 2016
Betreft Elosulfase alfa (Vimizim[®]) voor Morquio A syndroom voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk

Onze referentie
2016008492

Geachte mevrouw Schippers,

Met deze brief informeren wij u over het standpunt van het Zorginstituut dat behandeling van het Morquio A syndroom met elosulfase alfa (Vimizim[®]) niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het gevolg van dit standpunt is dat behandeling met elosulfase van Morquio A patiënten niet onder de basisverzekering valt.

Verder adviseren wij u om elosulfase alfa niet aan te merken als potentiële kandidaat voor voorwaardelijk toelating tot het basispakket. Omdat de effecten van elosulfase op lange termijn naar verwachting niet veel groter zullen worden en de kans dat de behandeling kosteneffectief zal blijken te zijn gering is, vindt het Zorginstituut elosulfase geen veelbelovend product voor het systeem van voorwaardelijke toelating. Ter toelichting hierbij het volgende.

Europese handelsvergunning

Het geneesmiddel elosulfase alfa (Vimizim[®]) voor de behandeling van de zeldzame stofwisselingsziekte Morquio A syndroom (MPS type IVA) heeft de status van weesgeneesmiddel. Op 26 juni 2014 heeft de EMA (European Medicines Agency) elosulfase geregistreerd en een handelsvergunning verleend. Het expertisecentrum voor Morquio A syndroom in Nederland behandelt al geruime tijd 8 patiënten met elosulfase. In Nederland zijn momenteel in totaal ca. 15 patiënten met de ziekte.

Risicogerichte benadering pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Het Zorginstituut (destijds CVZ) heeft in 2012 besloten de beoordeling van specialistische geneesmiddelen te organiseren volgens de principes van het risicogericht pakketbeheer. Dit houdt in dat het Zorginstituut niet alle nieuwe middelen beoordeelt maar enkele selecteert op basis van prioriteringscriteria en beschikbare informatie. Elosulfase is in 2015 langs deze weg geagendeerd onder meer vanwege de onduidelijke betekenis van surrogaat uitkomstmaten voor de effecten van het middel, het te verwachten kostenbeslag per patiënt per jaar van bijna € 500.000 en de naar verwachting zeer ongunstige kosteneffectiviteitsratio.

Duiding specialistisch geneesmiddel door Zorginstituut

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. Belangrijk uitgangspunt is dat alleen zorg die voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' tot het verzekerde basispakket kan behoren. Anders gezegd, alleen zorg die als effectief kan worden beschouwd kan onderdeel zijn van de basisverzekering Zvw (zie artikel 2.1, lid 2 Bzv). De werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te bepalen, is beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).¹ Wanneer behandeling met een specialistisch geneesmiddel voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' is het automatisch onderdeel van het onder de Zvw verzekerde basispakket. Het feit dat het Zorginstituut voor een gegeven product geen beoordeling heeft gedaan, impliceert echter niet automatisch dat het geneesmiddel ten laste van het basispakket gedeclareerd mag worden.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
1 maart 2016

Onze referentie
2016008492

Resultaten en conclusie inhoudelijke beoordeling Zorginstituut

Het Zorginstituut heeft bepaald of elosulfase voldoet aan 'de stand van de wetenschap en de praktijk' door een beoordeling van het geneesmiddel op de uitkomstmaten mobiliteit, kwaliteit van leven en matige tot ernstige bijwerkingen. Na consultatie van o.a. behandelaren en patiënten heeft het Zorginstituut deze uitkomstmaten geselecteerd als de meest relevante voor effecten op de ziekte in korte-termijn studies. Het oordeel over de resultaten van behandeling met elosulfase varieert van 'klinisch niet-relevante effecten' op mobiliteit (volgens criteria van expert behandelaren) tot 'geen effect' op kwaliteit van leven. Bovendien is er sprake van klinisch relevante medicatiegerelateerde ongunstige effecten. Daarbij leverden onderzoeksresultaten geen aanwijzingen op voor selectie van die patiënten die mogelijk grotere gunstige effecten van elosulfase ondervinden. Een belangrijke beperking van het onderzoek was de duur van 24 weken, een periode die te kort is om afremming van de ziekte te kunnen waarnemen, de meest belangrijke uitkomstmaat bij vaststelling van de effectiviteit van elosulfase. Een mogelijk effect van elosulfase op remming van de ziekteprogressie en een consolidatie en/of toename van korte-termijn effecten kunnen alleen zichtbaar worden bij een follow-up of een nieuwe studie van langere duur. Op basis van de nu beschikbare resultaten heeft het Zorginstituut vastgesteld dat elosulfase (Vimizim[®]), toegevoegd aan beste ondersteunende zorg, voor behandeling van Morquio A patiënten niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor een verdere toelichting verwijzen wij u naar het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport zoals is vastgesteld na raadpleging van de Wetenschappelijke Adviesraad.

Beoordeling door de EMA

Het gegeven dat de EMA elosulfase geregistreerd heeft en een handelsvergunning verleend heeft is niet in tegenspraak met het oordeel van het Zorginstituut. De EMA heeft haar besluit om elosulfase te registreren genomen op basis van de weging van risico's en gunstige effecten die de korte-termijn studies met het geneesmiddel hebben aangetoond. Hierbij luidde het oordeel dat de gunstige effecten van elosulfase opwegen tegen de risico's, vooral op basis van de toename

¹ Dit rapport is beschikbaar via de website van het Zorginstituut www.zorginstituutnederland.nl

in mobiliteit na 24 weken (6MWT loopafstand). De EMA plaatste ook enkele vraagtekens bij deze korte-termijn resultaten, o.a. of het mogelijk is om klinisch relevante verschillen op deze uitkomstmaat bij patiënten te kunnen detecteren in een tijdsbestek van 24 weken. Verder stelde de EMA terecht vast dat de beoordeling van de klinische relevantie van de waargenomen gunstige effecten gehinderd wordt door de grote variabiliteit tussen de patiënten in toename van de 6MWT loopafstand, waarschijnlijk als gevolg van heterogeniteit in de patiëntenpopulatie. De EMA heeft haar positief oordeel vastgesteld voor de hele populatie, bij gebrek aan de beschikbaarheid van een meer gevoelige uitkomstmaat voor korte-termijn effecten, in samenhang met positieve, echter statistisch niet significante resultaten op secundaire en tertiaire uitkomstmaten. Belangrijke overwegingen hierbij waren de aard van de ziekte en de beperkte behandelopties. Daarnaast concludeerde de EMA dat de lange-termijn effectiviteit en veiligheid van elosulfase op basis van de beschikbare klinische gegevens niet vastgesteld konden worden en dat een redelijk aantal patiënten gedurende enkele jaren behandeld moet zijn om verschillen te kunnen observeren op de klinisch relevante eindpunten.

Het Zorginstituut respecteert het besluit van de EMA. Aangezien de gegevens beperkt zijn tot een klein effect op een niet-optimale korte-termijn uitkomstmaat en er geen aanwijzingen zijn dat effecten op lange-termijn uitkomstmaten groter worden, acht het Zorginstituut de prestaties van elosulfase onvoldoende om het geneesmiddel als verzekerde zorg te beschouwen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
1 maart 2016

Onze referentie
2016008492

Gevolgen van het standpunt van het Zorginstituut

Door het standpunt van het Zorginstituut is duidelijk geworden dat elosulfase niet tot het verzekerde pakket behoort. Voor zover zorgverzekeraars de behandeling hebben betaald, is dit vanaf publicatie van dit standpunt niet langer mogelijk. Continuering van de behandeling met elosulfase is daarom alleen nog mogelijk in het kader van voortgezet klinisch onderzoek, zonder financiering in het kader van de Zorgverzekeringswet. Aangezien de fabrikant in een aantal gevallen het geneesmiddel beschikbaar heeft gesteld in het kader van het onderzoek, is het logisch dat de fabrikant ook een rol speelt bij de beschikbaar-stelling van het geneesmiddel bij die patiënten bij wie geleidelijke afbouw van het gebruik of bij wie voortgezet onderzoek nodig is.

Voorwaardelijke toelating

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket onder de voorwaarde dat in het gegeven tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket. Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport 'Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket'.² Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – zijn wij nagegaan of elosulfase een mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating

² De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut www.zorginstituut.nl

tot het basispakket.³ Omdat de effecten van elosulfase, gemeten op de cruciale uitkomstmaten, naar verwachting niet veel groter zullen worden, vindt het Zorginstituut elosulfase geen veelbelovend product voor het systeem van voorwaardelijke toelating. Bij deze inhoudelijke argumenten komen nog twee formele argumenten, namelijk dat het onderzoek met elosulfase hoogstwaarschijnlijk niet binnen 7 jaar afgerond kan worden en er geen niet-academisch behandelcentrum kan deelnemen aan het onderzoek. Onze conclusie luidt daarom dat elosulfase geen geschikte kandidaat is voor voorwaardelijke toelating.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
1 maart 2016

Onze referentie
2016008492

Toekomstige ontwikkelingen

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

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

³ Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

Farmacotherapeutisch rapport elosulfase alfa
(Vimizim[®]) bij de behandeling van Morquio A
syndroom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 14 december 2015
Status DEFINITIEF

Colofon

Zaaknummer	2014070936
Volgnummer	2015023377
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Auteur	Marja Kuijpers, apotheker
Afdeling	Pakket
Team	Geneesmiddelenzorg
Fabrikant	Biomarin Europe Limited

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 9

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15

- 2.1 Zoekstrategie 15
- 2.2 Databases & websites 15
- 2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

- 3.1 Resultaten literatuursearch 17
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studie 17
- 3.3 Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studie 18
- 3.4 Resultaten gunstige effecten 18
- 3.5 Ongunstige effecten 29
- 3.6 Eindconclusie therapeutische waarde 34

4 Stand van de wetenschap en praktijk 35

5 Afkortingen 37

6 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 38

- 6.1 Oud advies 38
- 6.2 Nieuw advies 38

7 Literatuur 39

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 43

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 44

Bijlage 3: Overzicht gebruikte andere informatiebronnen, richtlijnen en standaarden 45

Bijlage 4.a: COCHRANE kwaliteitsbeoordeling studie MOR-004 46

Bijlage 4.b: Risk of bias studie voor uitkomstmaten in studie MOR-004 47

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van elosulfase alfa voor de behandeling van Morquio A syndroom (MPS type IVA). Elosulfase alfa is daarbij, vanwege het ontbreken van een standaardbehandeling voor Morquio A, vergeleken met placebo (beide toegevoegd aan beste ondersteunende zorg). De cruciale uitkomstmaten voor de beoordeling zijn: mobiliteit (op basis van de 6MWT), kwaliteit van leven en matige tot ernstige medicatiegerelateerde bijwerkingen. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Elosulfase heeft een statistisch significant, maar beperkt effect op de cruciale uitkomstmaat 6MWT, dat niet als klinisch relevant beschouwd kan worden. Op de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven en de belangrijke uitkomstmaten 3MSCT en MVV-longfunctietest bereikt elosulfase geen statistisch significante effecten. Afgezien van statistische insignificantie gaat het ook hierbij om klinisch niet relevante effecten. De toediening van elosulfase gaat gepaard met matige tot ernstige bijwerkingen. De effecten van elosulfase op de lange termijn zijn nog geheel onduidelijk. Er is beperkt vertrouwen in de schatting van de cruciale uitkomstmaten voor gunstige effecten en redelijk tot beperkt vertrouwen in de schatting van de cruciale uitkomstmaten voor ongunstige effecten van elosulfase alfa.

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de GRADE-methode ('Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'). Deze methode maakt een inschatting mogelijk van de kwaliteit van het totale pakket aan verzameld bewijs.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor behandeling van Morquio A syndroom elosulfase alfa niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad, zoals afgerond in haar vergadering van 14 december 2015, en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk Diverse preparaten/ Niet-geclassificeerde preparaten van het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Morquio A syndroom is een erfelijke, autosomaal recessieve aandoening behorend tot de lysosomale stapelingsziekten, ook genaamd mucopolysaccharidoses (MPS). De klassieke vorm van het syndroom van Morquio heet MPS type IVA; er is ook een zeldzamere variant van de ziekte, MPS type IVB. Morquio A syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor het lysosomale enzym N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), gelokaliseerd op chromosoom 16q24. Dit enzym zorgt in het lichaam voor de afbraak van geaccumuleerde glycosamineglycanen waaronder keratansulfaat (KS) en chondroïtine-6-sulfaat (C6S). De GALNS-deficiëntie leidt tot ophoping van KS en C6S in de bovenste en onderste luchtwegen, hartkleppen, hoornvlies, hyalinekraakbeen en andere bindweefsels. Meer dan 150 verschillende mutaties zijn in verband gebracht met GALNS-deficiëntie en er worden nog steeds nieuwe mutaties ontdekt.¹ Elke soort mutatie, waarbij de mate van GALNS-deficiëntie kan verschillen, leidt tot een ander Morquio A-fenotype en daardoor zijn de klinische uitingen van de aandoening heterogeen.² Ongeacht de specifieke klinische verschijnselen bij elke patiënt, lijden alle patiënten aan diverse ernstige en verzwakkende vormen van morbiditeit. Kenmerkend is de voortschrijdende abnormale vorming en groei van het skelet waardoor patiënten een disfunctionerend ademhalings- en bewegingsapparaat ontwikkelen. Als gevolg hiervan zijn er vaak chirurgische ingrepen nodig.³

1.1.2 *Symptomen^{4, 5, 6, 7}*

Bij de geboorte ogen patiënten normaal, vanaf ongeveer het eerste levensjaar kunnen de eerste symptomen zich manifesteren. Vroege symptomen van de ziekte zijn groei-achterstand en vergroeiingen aan het skelet. Bij milde vormen wordt de diagnose soms pas tegen het vijftiende levensjaar gesteld. Bevestiging van de diagnose kan bij jonge patiënten door signalering van het verhoogde keratansulfaat (KS)-gehalte in de urine. Bij ouderen is deze methode niet goed bruikbaar door minder afgifte van KS. Definitieve bevestiging van de diagnose gebeurt op basis van huidbiopten. De patiënten hebben een normale intelligentie, maar kenmerkende skeletafwijkingen worden met de leeftijd steeds zichtbaarder: X-benen, uitstekende (klokvormige) ribbenkast, beperkte lichaamslengte met kort bovenlichaam en nek, brede voeten en enkels. Ze hebben vaak kenmerkende gelaatstreken: forse kaakbogen met een brede mond, afvlakking van de neusrug en ruim geplaatste tanden. Overflexibele gewrichten geven problemen met staan en lopen. Rond het achtste levensjaar stopt de groei meestal op ongeveer 90–120 cm. Door de afwijkende borstkas is de ademhaling minder diep en dus minder efficiënt. Patiënten ontwikkelen aanhoudende ademhalingsproblemen leidend tot slaapapneu en longinfecties. In een later stadium van de aandoening krijgen patiënten vaak ernstige oprispingen door hernia diafragmatica en ontwikkelen ze cardiale problemen (door hartklepverdikking) en cranio-cervicale stenose. Meestal manifesteert de ziekte zich in meer lichaamssystemen, waaronder het zenuwstelsel, het maagdarmsstelsel, het gezichts- en gehoorvermogen en vooral het bewegingsapparaat. Dit gaat gepaard met een slechte kwaliteit van leven en een kortere levensverwachting (zie 1.1.4).

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Morquio A syndroom heeft een prevalentie van ongeveer 0,06 per 10.000 levend

geborenen en een incidentie die sterk varieert tussen landen.^{3,8} In Nederland zijn momenteel 14 patiënten met de ziekte bekend (11 kinderen, 3 volwassenen). Op basis van de incidentie van 0,2-0,4 per 100.000 levendgeborenen, worden elke 2 tot 3 jaar 1 à 2 nieuwe patiënten in Nederland geboren.

1.1.4 *Ernst*

Het natuurlijk verloop van de ziekte wordt in beeld gebracht door het Morquio A Clinical Assessment Program (MorCAP), een longitudinaal onderzoek met gegevens over 325 Morquio A- patiënten uit 10 landen.² Dit aantal betreft ongeveer 10% van de wereldwijde patiëntenpopulatie. Alle patiënten in het cohort ontwikkelden in de loop van de tijd voortschrijdende, klinische symptomen, verlies van uithoudingsvermogen, een toename van pijn en vermoeidheid en afname van respiratoire functies.^{2, 9} Voor patiënten bij wie de ziekte al op jonge leeftijd symptomen veroorzaakt en sterke progressie is er een fors verminderde levensverwachting en die patiënten worden gemiddeld niet ouder dan 25 jaar. Patiënten met de milde vorm van het syndroom van Morquio A kunnen ouder dan 60 jaar worden. Uit onderzoek naar de mortaliteit bij Morquio A-patiënten in de UK bleek dat tussen 2000-2010 de gemiddelde leeftijd van overlijden 30,7 jaar was. Van de patiënten overleed 63% aan respiratoire en 15% aan cardiale problemen en de rest aan traumata en chirurgische complicaties.

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

De recent gepubliceerde internationale handreiking voor diagnostiek en behandeling van het Morquio A-syndroom bespreekt de anamnese, de causale behandeling en de symptomatische behandeling van het Morquio A- syndroom.¹⁰ De handreiking is ontwikkeld tijdens twee bijeenkomsten van internationale specialisten op het gebied van kindergeneeskunde, genetica, orthopedie, pulmonologie, cardiologie en anesthesie met ervaring op het gebied van het Morquio A-syndroom in samenwerking met patiëntengroepen.¹⁰

De huidige behandeling van Morquio A-patiënten bestaat uit symptomatische beste ondersteunende zorg die de onderliggende aandoening niet behandelt.^{10, 11, 12} Het houdt een multidisciplinaire aanpak in om de symptomen en complicaties te behandelen en omvat zowel geneesmiddelen, hulpmiddelen als chirurgische ingrepen. Men past NSAID's toe voor bestrijding van gewrichtspijn, geneesmiddelen om laesies van de hartkleppen te behandelen, antibiotica voor long- en oorinfecties en zuurstofsuppletie voor respiratoire pulmonale complicaties en obstructieve slaapapneu. Verder is goede zorg voor tanden en ogen belangrijk en toepassing van gehoorapparaten en trommelvliesbuisjes bij doofheid en middenoorontstekingen.^{10, 11, 12} Chirurgische ingrepen omvatten cervicale wervelkolomfusie en/of decompressie, femorale osteotomieën voor rechtekking van de benen, en corrigerende knieoperaties voor ernstige genu valgum misvormingen.^{10, 11, 12} Overzichtsartikelen beschrijven een experimentele toepassing van beenmergtransplantatie of hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT). Vanwege de beperkte ervaring met en de hoge morbiditeit gepaard gaand met HSCT wordt deze behandeling niet aanbevolen.^{13 - 17}

1.1.6 *Vimizim® concentraat voor oplossing voor infusie met elosulfase alfa 1 mg/ml in injectieflacon à 5 ml.*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Vimizim® is door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd voor de behandeling van mucopolysaccharidose, type IVA (Morquio A-syndroom, MPS IVA) bij patiënten van alle leeftijden.³

- 1.1.6.2 **Dosering**
De aanbevolen dosering elosulfase alfa is 2 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week toegediend. Toediening van het totale infusievolume dient over een periode van ongeveer 4 uur plaats te vinden. Vanwege de kans op overgevoeligheidsreacties op elosulfase alfa moeten de patiënten 30 tot 60 minuten vóór de start van de infusie antihistaminica met of zonder antipyretica krijgen.¹⁸
- 1.1.6.3 **Werkingsmechanisme**
Elosulfase alfa is een recombinante vorm van het bij Morquio A-syndroom deficiënte lysosomale enzym N-acetylgalactosamine-6-sulfatase. Het geneesmiddel wordt geproduceerd via DNA-recombinant technologie door ovariumcelculturen van Chinese hamsters. Elosulfase alfa vervangt de deficiënte enzymactiviteit waardoor de geaccumuleerde glycosamineglycanen weer afgebroken worden en behandelt daarmee de onderliggende pathologie van Morquio A.^{2, 3, 18, 19}
- 1.1.6.4 **Bijzonderheden**
De Europese Commissie heeft aan elosulfase alfa in 2009 de status van weesgeneesmiddel (EU/3/09/657) toegekend voor de behandeling van MPS (mucopolysaccharidose) type IVA (Morquio A-syndroom).²⁰

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

- 1.2.1 *Vraagstelling*
Voor het literatuuronderzoek en de daaropvolgende beoordeling luidt de vraagstelling: Wat is de effectiviteit, de veiligheid en de therapeutische waarde van elosulfase alfa (Vimizim®) voor behandeling van patiënten met Morquio A syndroom vergeleken met placebo (beide toegevoegd aan beste ondersteunende zorg)?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*
Patiënten met Morquio A syndroom (MPS type IVA) van alle leeftijden.
- 1.2.3 *Interventie*
Continue behandeling met elosulfase alfa in een dosering 2 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week intraveneus toegediend.
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*
Beste ondersteunende zorg zonder elosulfase alfa.¹⁰
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*^{6, 21, 22}
Er zijn geen richtlijnen over de keuze van uitkomstmaten voor klinisch onderzoek naar behandelingen bij Morquio A syndroom. Voor de keuze van de cruciale en belangrijke uitkomstmaten heeft het Zorginstituut Nederland overlegd met de relevante partijen betreffende het Morquio A syndroom.²² Tevens is gebruik gemaakt van het beoordelingsrapport van de Gemeinsamer Bundesausschuss in Duitsland en de door NICE vastgestelde uitgangspunten voor de beoordeling in de UK van elosulfase alfa.^{6, 21} Elosulfase beoogt de ziekteprogressie bij patiënten met Morquio A af te remmen of te stabiliseren. Ziekteprogressie op de lange termijn is daarom de cruciale uitkomstmaat voor de beoordeling van elosulfase. Uit medische en ethische overwegingen is ervoor gekozen om de duur van placebogecontroleerd onderzoek met elosulfase te beperken tot 24 wkn. De resultaten van dit onderzoek kunnen dus geen uitsluitsel geven over effecten van elosulfase op de lange termijn. Na overleg met gespecialiseerde behandelaren, patiënten en de registratiehouder van elosulfase alfa zijn daarom korte termijn uitkomstmaten voor ziekteprogressie geformuleerd. Ook 'effect op kwaliteit van leven (QoL)' is een cruciale uitkomstmaat voor de beoordeling van elosulfase. Mede omdat er geen lange termijn onderzoeks-

resultaten zijn waarmee effecten op de ziekteprogressie aangetoond kunnen worden verlangt het Zorginstituut dat korte termijn onderzoeksresultaten een statistisch significant en klinisch relevant gunstig effect van elosulfase op de kwaliteit van leven laten zien.

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

Een toelichting op de cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgt hierna.

I Korte termijn uitkomstmaten (≤ 24 weken)

Op de korte termijn is het niet mogelijk om uitkomsten te meten die iets zeggen over progressie van de ziekte. Effecten op de kwaliteit van leven (HRQoL) zijn mogelijk wel te meten met een gevalideerd, geschikt meetinstrument. Aspecten die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van leven van Morquio A patiënten op de korte termijn zijn hun mobiliteit, hun uithoudingsvermogen en pijnklachten.

Cruciale uitkomstmaten

Kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven (QoL) zijn diverse instrumenten beschikbaar. Er is echter nauwelijks ervaring met de toepassing van gestandaardiseerde QoL instrumenten als SF-36 Health Survey en EQ-5D-5L bij Morquio A. Vanwege de heterogeniteit en zeldzaamheid van Morquio A weten we weinig over de gevolgen op QoL bij natuurlijk beloop. Een kleine studie naar ziektelast bij 36 Morquio A patiënten, met inbegrip van de impact van de ziekte op mobiliteit, op HRQoL, op pijn en op vermoeidheid, toonde aan dat de HRQoL van de patiënten voornamelijk afhangt van het vermogen om onafhankelijk mobiel te blijven en niet permanent rolstoelafhankelijk te worden.^{23, 24} Permanente rolstoelafhankelijkheid had grote invloed op de HRQoL utility scores via gereduceerde scores op de domeinen Mobiliteit, Zelfzorg en ADL. Meetinstrumenten in de studie waren de EQ-5D-5L, de BPI-SF en de APPT (zie afkortingen). De MPS-HAQ (MPS Health Assessment Questionnaire) is een MPS ziektespecifiek QoL-meetinstrument en een voorbeeld van een PRO-instrument (Patient Reported Outcome). De MPS-HAQ meet functies en beperkingen van patiënten op o.a. het domein 'mobiliteit' en het domein 'zelfverzorging'. Met een aparte vragenlijst voor mantelzorgers/verzorgers van patiënten kan een oordeel gevormd worden over de zelfstandigheid van een patiënt. De MPS-HAQ is vooral toegepast in onderzoek bij patiënten met MPS I en met de ziekte van Pompe, maar niet eerder bij Morquio A

patiënten. Omdat de klinische manifestaties van de diverse MPS-aandoeningen onderling verschillen en multisystemisch zijn, is niet bekend in hoeverre dit meetinstrument geschikt is voor het meten van QoL bij Morquio A patiënten.

Mobiliteit. Een gestandaardiseerd instrument voor de mobiliteit in het algemeen vormt de 6MWT (6 Minutes Walk Test).^{25, 26, 27} Het is een submaximale inspanningstest die men gebruikt om het uithoudingsvermogen, de functionele inspanningscapaciteit en de functionaliteit te meten bij een variëteit van aandoeningen, waaronder hart- en longaandoeningen, neurologische aandoeningen en aandoeningen van het bewegingsapparaat.^{25, 26, 27} De test is gevalideerd om binnen één jaar een statistisch significante verbetering aan te tonen en neemt gunstige veranderingen mee in het ademhalings-, hart- en bewegingsapparaat.³ Een expertgroep op het gebied van stapelingsziekten heeft de 6MWT als relevant instrument aangewezen om ziekteprogressie bij patiënten te monitoren.^{28, 29} Uit een longitudinale analyse van het MorCAP-cohort² bleek dat met name in jonge, ambulante Morquio A patiënten de 6MWT resultaten een sterke jaarlijkse afname vertoonden.⁹ Ook pijn tijdens het lopen beïnvloedt de resultaten in de 6MWT.³⁰ Aangezien de ziekte van Morquio A zowel het functionele vermogen (long en hart), het motorische vermogen (osteoarticulaire verslechtering) en de kwaliteit van leven (pijn) aantast lijkt de 6MWT een geschikt instrument om op de korte termijn effecten te meten met betrekking tot mobiliteit in het algemeen. Uit een niet gepubliceerde studie naar de relatie tussen Patient Reported Outcomes en klinische verschijnselen bij Morquio A patiënten >7 jaar bleken de 6MWT resultaten samen te hangen met de kwaliteit van leven.³¹ Volgens deze studie is er een statistisch significante correlatie tussen 6MWT resultaten en de score met EQ-5D-5L en levert een toename van 100 m in de 6MWT een toename van 0,2 in de EQ-5D-5L utiliteitsscore op.³¹

Voor de meting van de mobiliteit en het uithoudingsvermogen wordt ook gebruik gemaakt van de 3-Minute Stair Climbing Test (3MSCT). De score in de 3MSCT wordt bepaald door het gemiddelde aantal treden/min (rustmomenten gedurende de test zijn toegestaan). Uit een analyse van het MorCAP-cohort bleek dat de resultaten van de 3MSCT, afgenomen bij Morquio A patiënten > 5 jaar, over een periode van twee jaar geen statistisch significante afname vertoonden, terwijl hun scores in de 6MWT wel statistisch significant afnamen.⁹ Hieruit kan men concluderen dat de 3MSCT niet gevalideerd is om bij Morquio A patiënten effecten van een behandeling op hun mobiliteit te kunnen onderzoeken.

Medicatiegerelateerde ongunstige effecten. Voor een medicatiegerelateerd ongunstig effect geldt de definitie van de EMA* voor ADR (Adverse Drug Reaction): een schadelijke en niet-beoogde respons op een geneesmiddel. De term 'respons' duidt op een mogelijk causale relatie tussen een geneesmiddel en een ongunstig effect. Bij behandeling met elosulfase waarschuwt de SmPC tekst voor anafylaxie en allergische reacties, ernstige bijwerkingen die kunnen optreden na aanvang van infusie tot het einde van de dag na de infusie (infusiereacties).¹⁸

Belangrijke uitkomstmaten

Pijn. De kwaliteit van leven van Morquio A patiënten op de korte termijn wordt mede bepaald door de mate van pijn in de gewrichten. De mate van pijn die patiënten ervaren heeft effect op de resultaten van de 6MWT. In de klinische onderzoeken met elosulfase is 'pijn' echter niet separaat gemeten, waarschijnlijk omdat de beste ondersteunende zorg ook pijnmedicatie omvatte.

* EMA/876333/2011 Rev 3*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 3). 15 April 2014.

Uithoudingsvermogen. Pulmonale functies reflecteren het uithoudingsvermogen. Een verbetering van de longfunctie vermindert de kortademigheid en heeft tevens effect op de kwaliteit van leven. Longfunctieparameters zijn gebaseerd op spirometrische testen en betreffen de Forced Vital Capacity (FVC), de Maximum Voluntary Ventilation (MVV) en het Forced Expiratory Volume₁ (FEV₁). Deze uitkomstmaten zijn een surrogaat voor het symptoom ademnood of dyspnoe. Onderzoeken met andere enzymvervangende behandelingen toonden aan dat pas na ca. 2–3 jaar verbeteringen in pulmonale functies zichtbaar worden. Uit het MorCAP-cohort bleken patiënten ≤ 14 jaar jaarlijks echter een kleine toename (verbetering) in hun FVC en MVV-waarden te vertonen onder invloed van groei, ook al namen andere functies af.⁹ Bij ziekteprogressie van patiënten > 14 jaar nemen de FVC en MVV-waarden jaarlijks af.⁹ Correctie voor leeftijdscategorie als covariant is daarom nodig bij toepassing van deze uitkomstmaten voor onderzoek bij Morquio. Aanvullend op de resultaten in de 6MWT kunnen de scores op de pulmonale functies een indicator voor veranderingen in het uithoudingsvermogen zijn.

Ernstige ongewenste effecten. Volgens de EMA is een SAE (Serious Adverse Event) een ernstige ongewenste en niet-beoogde testuitslag, symptoom of ziekteverschijnsel, tijdelijk geassocieerd met de toepassing van een geneesmiddel, maar niet noodzakelijkerwijs veroorzaakt door het geneesmiddel. De ernst van de ongunstige effecten en de mate waarin ze optreden blijken uit het aantal patiënten dat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten.

Ongeschikte uitkomstmaat

Bij Morquio A patiënten is het gehalte aan KS in urine (uKS) en plasma verhoogd. Bij volwassen Morquio A patiënten is het uKS veel minder sterk verhoogd dan bij jonge patiënten. Op basis van het veronderstelde werkingsmechanisme van elosulfase neemt het gehalte aan uKS tijdens behandeling af. Het uKS-gehalte is daarmee een indicator voor de beschikbaarheid van elosulfase en zou een surrogaatmarker kunnen zijn voor effectiviteit van het geneesmiddel, ware het niet dat er significante overlap is in de spiegels van uKS van volwassen gezonde personen en Morquio A patiënten (> 20 jaar). Er is geen eenduidige relatie vastgesteld tussen afname van het uKS en een klinisch relevante afname in symptomen of remming van ziekteprogressie op de lange termijn bij de ziekte van Morquio A.^{32, 39} Daarom is het uKS-gehalte geen geschikte uitkomstmaat voor de therapeutische waardebeoordeling van elosulfase bij de behandeling van Morquio A.

II Lange termijn uitkomstmaten (> 52 weken)

De effecten van een behandeling van Morquio A op de lange termijn zijn te bepalen aan de hand van ziekteprogressie en bijbehorende gevolgen voor de beperkingen. Cruciale en belangrijke uitkomstmaten hierbij zijn aanhoudende effecten op het uithoudingsvermogen, vooral op mobiliteit en pulmonale functies, op rolstoelafhankelijkheid en op antropometrische parameters (stahoogte, zithoogte, lichaamslengte, groeisnelheid en z-waarden). Het meten van de effecten van een behandeling op de lange termijn is beperkt door mogelijke versturende effecten van, soms medisch noodzakelijke, orthopedische operaties.

1.2.6 Relevante behandelduur

Voor onderzoek naar ziekteprogressie op de lange termijn is een behandelduur van enkele jaren noodzakelijk. Voor het meten van de effecten van de behandeling met elosulfase op korte termijn (surrogaat) uitkomstmaten is een behandelduur van 24 wkn acceptabel, gezien de korte halfwaardetijd van het geneesmiddel en de praktische bezwaren om orthopedische operaties langer dan 24 wkn uit te stellen. Ethische bezwaren om langer met placebo te behandelen zijn echter alleen

gerechtvaardigd als elosulfase na 24 wkn klinisch relevante gunstige effecten heeft. Voor onderzoek naar aanhoudende effecten op de surrogaatuitkomstmaten is een behandelduur van minimaal één jaar (> 52 weken) noodzakelijk. Het is niet duidelijk of één jaar voldoende is om de effecten van elosulfase op lange-termijn ziekteprogressie te kunnen bepalen.

1.2.7

Klinisch relevant verschil voor de geselecteerde uitkomstmaten

Er zijn geen eenduidige beoordelingscriteria beschikbaar ten aanzien van de hiervoor beschreven uitkomstmaten bij Morquio A patiënten. Om te kunnen bepalen of elosulfase op de hiervoor genoemde uitkomstmaten een klinisch relevant voordeel voor de patiënten betekent maakt deze beoordeling gebruik van gegevens over het natuurlijk beloop van de ziekte zoals vastgelegd in de registratie van het MorCAP-cohort.^{2, 9} Indien hier geen bruikbare gegevens uit af te leiden zijn hanteert het Zorginstituut de default GRADE grens van SMD= ± 0,5 of RR=0,75 – 1,25 voor de beoordeling van de klinische relevantie van effecten.

6MWT

Een inventarisatie naar effecten op de 6MWT van diverse behandelingen bij andere MPS en respiratoire aandoeningen bevestigt dat er geen standaard MCID-waarde (minimal clinically important difference) is voor de 6MWT in algemene zin. De aard van de ziekte en de Ausgangssituatie (score 6MWT op de baseline) bepalen mede de grootte van de MCID.^{33, 34} Bij lagere niveaus van functioneren hebben kleine verschillen in af- of toename in de 6MWT grotere impact op de verandering in QoL dan bij hogere niveaus van functioneren, waarbij een grotere toename in 6MWT-score nodig is om eenzelfde toename in QoL te bewerkstelligen.³⁴ Vanwege de multisystemische en heterogene manifestatie van het Morquio A syndroom zijn er grote verschillen in de afname van de mobiliteit tussen patiënten. Het natuurlijk beloop van de ziekte blijkt gepaard te gaan met een gemiddelde jaarlijkse afname (±SE) in 6MWT afstand van $-4,9 \pm 3,3$ m.⁹ In een subgroep van patiënten die voldeed aan inclusiecriteria van MOR-004 trad een afname op van $-6,8 \pm 5,4$ m.⁹

Kwaliteit van leven (QoL) op basis van MPS HAQ

Elke vraag in de MPS HAQ heeft betrekking op een handeling en vraagt een score te geven tussen 'kost geen moeite' (score 0) en 'niet uitvoerbaar' (score 10). Per domein is een score van maximaal 10 punten haalbaar. Er is geen criterium voor een klinisch relevante af- of toename. Hoe hoger het puntenaantal, hoe slechter de kwaliteit van leven op dat domein. Een daling in de score correspondeert met een verbetering in kwaliteit van leven. Voor de vragenlijst voor ondersteuners betekent een score van 10 dat de patiënt volledig afhankelijk is.

3MSCT

Er is geen gevalideerde MCID bekend voor de 3MSCT, niet voor Morquio A maar ook niet voor andere ziekten. De waarde van deze test voor de beoordeling van de effecten van elosulfase is beperkt en is alleen ter ondersteuning van de resultaten met de 6MWT bruikbaar. Temeer omdat de 6MWT ook al op mobiliteit en uithoudingsvermogen is gericht.

1.2.8

Vereiste methodologische studiekenmerken

Als onderbouwing voor de therapeutische waarde van elosulfase gaat de voorkeur uit naar direct vergelijkend dubbelblind gerandomiseerd fase 3 onderzoek met adequate controle-arm, adequate onderzoekspopulatie, adequate uitkomstmaten en met een voldoende studieduur om betrouwbare gegevens over de effecten te kunnen aantonen. Vanwege de beperkte geschiktheid van diverse van de surrogaat-uitkomstmaten zou een vergelijkende studie met langere studieduur de voorkeur hebben.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en van het European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is een literatuursearch verricht met de zoektermen: "mucopolysaccharidosis iv"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]).

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library tot 11 september 2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent elosulfase alfa bij Morquio A syndroom: IQWiG, G-BA, NICE, HAS, NHS, KCE.

De website van Orphanet (www.orpha.net) is gescreend op richtlijnen voor Morquio A syndroom.

2.3 Selectiecriteria

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

De in- en exclusiecriteria bij de selectie van artikelen zijn conform de kenmerken zoals geformuleerd in 1.2.

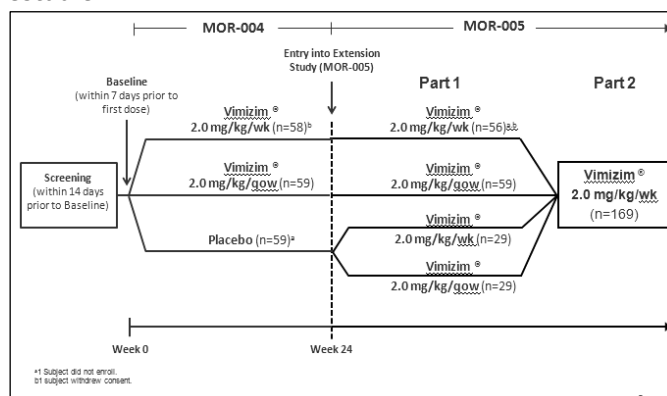
3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn twee studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch, studie MOR-004 en studie MOR-005.^{25, 35} MOR-004 betreft de pivotal (fase 3) studie met elosulfase, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij Morquio-A patiënten ≥ 5 jaar. Studie MOR-005 is een nog niet gepubliceerde open-label extensie van studie MOR-004.^{3, 18, 35} Studie MOR-007 en MOR-008 betreffen een kleine open label fase 2 studie in kinderen < 5 jaar ($n=15$) respectievelijk een kleine twee-armige gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij patiënten > 7 jaar in goede conditie. Deze twee studies leveren geen bruikbare informatie ter aanvulling van het bewijs uit MOR-004, vanwege andere uitkomstmaten en andere populaties. Beide studies leveren bewijs van lage interne kwaliteit door het niet-geblindeerde karakter en/of het ontbreken van een controle. Ook zijn ze qua patiëntenaantallen niet gepowerd om statistisch significante resultaten te kunnen opleveren. **Bijlage 1** en **bijlage 2** vermelden kenmerken van de geselecteerde en geëxcludeerde studies. Gebruikte richtlijnen en overige bronnen staan in **bijlage 3**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Studie MOR-004 is de studie op basis waarvan de EMA elosulfase heeft geregistreerd.²⁵ Het betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie met 176 patiënten met MPS IVA, in de leeftijd van 5 tot 57 jaar. De meerderheid van de patiënten was klein van gestalte en had een beperkt uithoudingsvermogen en musculoskeletale symptomen. De studie includeerde patiënten die in de 6MWT ≥ 30 m en ≤ 325 m konden lopen. De gemiddelde loopafstand in de 6MWT bij start van de studie was ca. 204 m. De randomisatie van de patiënten was gestratificeerd naar categorie 6MWT-baseline loopafstand (≤ 200 m en > 200 m) en leeftijdscategorie (5 – 11; 12 – 18 en ≥ 19 jaar). De patiënten kregen elke week 2 mg/kg elosulfase ($n=58$) of om de andere week 2 mg/kg ($n=59$), of placebo ($n=59$), steeds toegevoegd aan beste ondersteunende zorg, voor een duur van 24 weken. Alle patiënten werden vóór elke infusie behandeld met antihistaminica, eventueel aangevuld met corticosteroïden en/of antipyretica. Het primaire eindpunt was de verandering ten opzichte van baseline in de 6MWT-afstand in vergelijking met placebo op week 24. Secundaire eindpunten waren de verandering ten opzichte van baseline in de 3-minuten-traplooptest (Stair Climb Test, MSCT) en KS-gehalten in urine op week 24. Vervolgens werden de meeste van de in MOR-004 geïncludeerde patiënten geïncludeerd in een niet gecontroleerde extensie-studie (MOR-005). In MOR-005 kregen patiënten elke week of om de andere week 2 mg/kg elosulfase en werden daarna overgezet op 2 mg/kg elosulfase elke week nadat de resultaten van week 24 beschikbaar waren. Onderstaand flowdiagram toont de inclusie van de pivotal- en de extensiestudie:



Aangezien studie MOR-005 een niet gecontroleerde studie is, kan deze alleen als ondersteunende studie dienen om een indruk te krijgen van de effecten van elosulfase op de langere termijn. Het EPAR van elosulfase bevat geen resultaten van studie MOR-005.³ Een studierapport over MOR-005 is beschikbaar met resultaten tot en met 48 wkn behandeling met elosulfase (totale behandeling in MOR-004 en MOR-005 is 72 wkn).³⁵ De follow-up in MOR-005 wordt gecontinueerd tot inmiddels in totaal 120 wkn behandeling met elosulfase.

3.3 Kwaliteitsbeoordeling van de geselecteerde studie

Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen is gebruik gemaakt van de GRADE methode ([www://www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)). Na het formuleren van de cruciale en belangrijke uitkomstmaten voor deze beoordeling volgens GRADE (zie paragraaf 1.2.5.) is de interne kwaliteit van studie MOR-004 beoordeeld. Hiervoor is gebruik gemaakt van een beoordelingsinstrument voor RCT's. De 'risk of bias'-tabel geeft de resultaten van de interne kwaliteitsbeoordeling visueel weer (**bijlagen 4.a/4.b**).

3.4 Resultaten en kwaliteitsbeoordeling gunstige effecten

Voor de in paragraaf 1.2.5. geformuleerde cruciale en belangrijke uitkomstmaten maakt deze beoordeling gebruik van de resultaten van studie MOR-004 (**tabel 1.a**). Dit is de enige beschikbare gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met elosulfase.²⁵ De resultaten uit deze studie zijn per uitkomstmaat weergegeven in forestplots. In de forest-plots die zijn opgenomen in dit beoordelingsrapport zijn meestal de niet-gecorrigeerde waarden gebruikt uit de G-BA beoordeling⁶ en zoals vastgelegd op www.clinicaltrials.gov.

Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald en is naast 'risk of bias' nog een aantal andere factoren van belang: inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie en publicatie bias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met één of twee niveaus per factor worden verlaagd. De kwaliteitsbeoordeling van het bewijs staat per uitkomstmaat en per kwaliteitscriterium, voorzien van argumenten, weergegeven in **tabel 1.b**. De studie resultaten van MOR-004 zijn post-hoc gecorrigeerd op basis van een ANCOVA (analysis of covariance) model waarbij per patiënt per uitkomstmaat het verschil tussen score t=0 en 24 wkn aangepast werd per categorie baseline-score 6MWT (≤ 200 m; ≥ 200 m) en leeftijd (5-11, 12-18, ≥ 18 jaar) als covarianten.²⁵

3.4.1 Evidentie

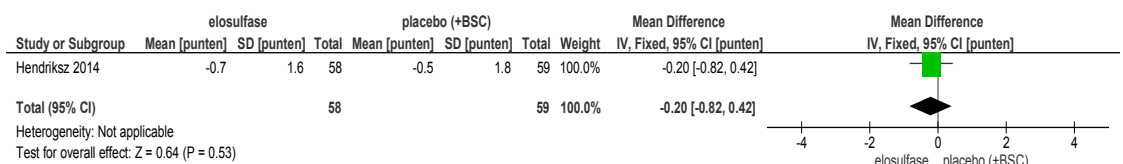
Cruciale uitkomstmaten – korte termijn (24 wkn)

Kwaliteit van leven- mobiliteit (MPS HAQ mobility)

Uit studie MOR-004 blijkt gedurende 24 wkn behandelduur geen statistisch significant verschil tussen elosulfase en placebo met betrekking tot kwaliteit van leven-domein mobiliteit. Op een schaal van 10 punten van MPS HAQ Mobility is het gemiddeld verschil in de elosulfase-arm ten opzichte van placebo -0,2 punt [95%BI -0,82; 0,42]. Zie **Figuur 1**.

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit dat elosulfase op de korte termijn geen effect heeft op QoL- mobiliteit (**tabel 1.b**). Het effect van elosulfase op deze uitkomstmaat is bovendien klinisch niet relevant (SMD -0,12 [95%BI -0,48; 0,25]).

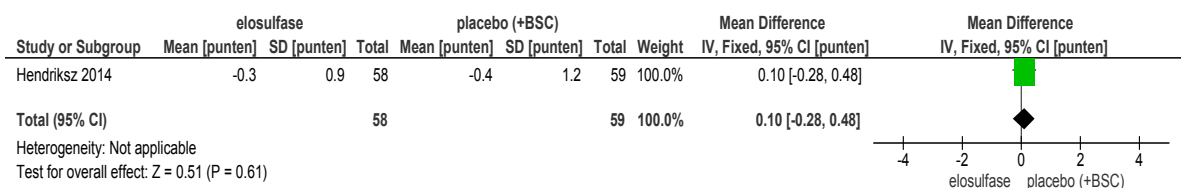
Figuur 1: Verandering MPS HAQ (domein mobiliteit) t.o.v. baseline (t=24 wkn)



Kwaliteit van leven- zelfzorg (MPS HAQ Selfcare)

Uit studie MOR-004 blijkt na 24 wkn behandeling geen statistisch significant verschil tussen elosulfase en placebo voor het effect op kwaliteit van leven-domein zelfzorg. Op een schaal van 10 punten van MPS HAQ Selfcare is het gemiddeld verschil in de elosulfase-arm ten opzichte van de placebo-arm 0,1 punt [95%BI -0,28; 0,48]. Zie **Figuur 2**. Er is bewijs van middelmatige kwaliteit dat elosulfase op de korte termijn geen effect heeft op QoL- zelfzorg. Daarnaast is het effect van elosulfase op deze uitkomstmaat klinisch niet relevant; het betrouwbaarheidsinterval van de SMD valt binnen de klinische relevantiegrenzen van $\pm 0,5$ (SMD 0,09 [95%BI -0,27; 0,46]).

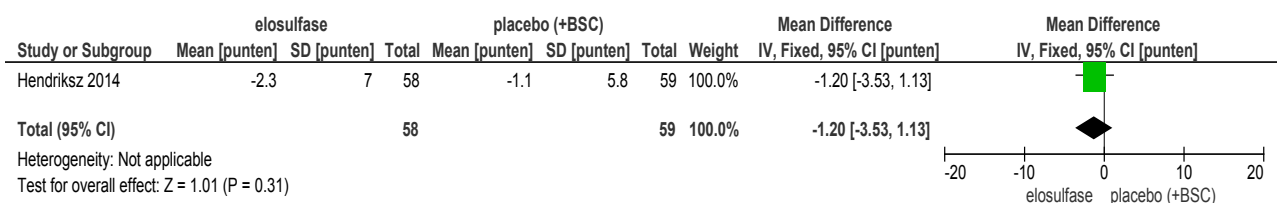
Figuur 2: Verandering MPS HAQ- domein zelfzorg t.o.v. baseline (t=24 wkn)



Kwaliteit van leven- ondersteuning (MPS HAQ Caregiver)

Studie MOR-004 levert na 24 wkn behandelduur geen statistisch significant verschil tussen elosulfase en placebo op met betrekking tot effect op kwaliteit van leven-domein ondersteuning. Op een schaal van 10 punten van MPS HAQ Caregiver is het gemiddeld verschil in de elosulfase-arm ten opzichte van placebo -1,2 punt [95%BI -3,53; 1,13]. Zie **Figuur 3**. Er is bewijs van lage kwaliteit dat elosulfase op de korte termijn geen effect heeft op QoL- ondersteuning. Het effect van elosulfase op deze uitkomstmaat in deze studie is ook klinisch niet relevant; bij een enkele patiënt werd de klinische relevantiegrens wel overschreden. Dit wijst op imprecisie in de uitkomstmaat want het betrouwbaarheidsinterval van de SMD overlapt de klinische relevantiegrens van $\pm 0,5$ (SMD -0,19 [95%BI -0,55; 0,18]).

Figuur 3: Verandering MPS HAQ (domein ondersteuning) t.o.v. baseline (t=24 wkn)



Mobiliteit (6MWT)

Na 24 wkn behandelduur blijkt op basis van studie MOR-004 een statistisch significant verschil van +22,5 m [95%BI 2,74; 42,26] in de resultaten van de 6MWT tussen patiënten in de elosulfase-arm en de placebo-arm. Zie **Figuur 4a**.

Op basis van literatuurgegevens en een Delphi-ronde hebben experts op het gebied van Morquio A na afloop van studie MOR-004 consensus bereikt over MCID-waarden (minimal clinically important difference) voor beoordeling van de klinische relevantie van de 6MWT-resultaten van de studie.⁶ Dit leidde tot de volgende aanbevelingen mbt de MCID (uitgedrukt als percentage verbetering na 24 wkn ten opzichte van de baseline loopafstand):

15 % bij een uitgangswaarde van de 6MWT van 30-325 m (alle patiënten)

of:

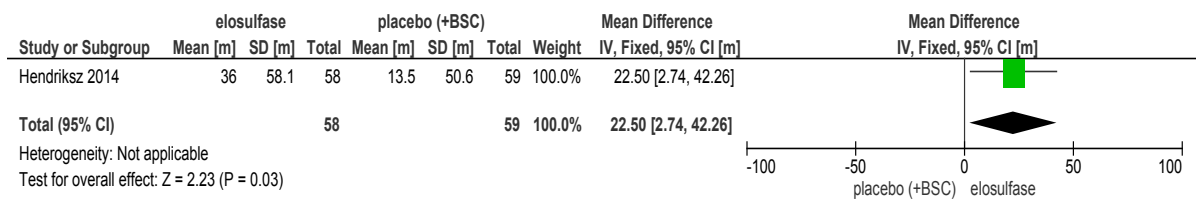
20 % bij een uitgangswaarde van de 6MWT van 30-100 m

15 % bij een uitgangswaarde van de 6MWT van 100-200 m

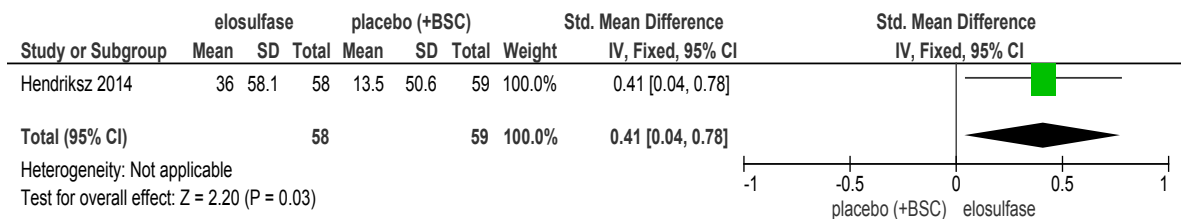
10 % bij een uitgangswaarde van de 6MWT van 200-325 m

Uitgaand van een gemiddelde loopafstand van ca. 204 m (alle patiënten) is de gemiddelde MCID ca. +30 m. Met de gemiddelde toename van 22,5 m ten opzichte van placebo blijkt het verschil in effect op de 6MWT loopafstand tussen elosulfase en placebo niet klinisch relevant. Op basis van een subgroepanalyse bleek er een trend van meer effect van elosulfase bij patiënten met een baseline 6MWT-waarde ≤ 200 m, en een tendens naar minder effect bij patiënten met een baseline 6MWT waarde > 200 m.²⁵ De data van deze subgroepanalyse zijn echter niet beschikbaar. Het betrouwbaarheidsinterval van de SMD voor het verschil in effect overlapt de klinische relevantiegrens van 0,5 (SMD 0,41 [95%BI 0,04; 0,78]) wat wijst op imprecisie in de uitkomstmaat. Het feit dat de 6MWT een surrogaat uitkomstmaat voor lange termijn ziekteprogressie is welke in een tijdsbestek van 24 wkn niet te bepalen is, leidt tot een extra niveau verlaging van de kwaliteit van het bewijs. Het resultaat levert daarmee bewijs van lage kwaliteit op voor een beperkt verschil in effect tussen elosulfase en placebo op de mobiliteit, gemeten met de 6MWT. Hierbij is de klinische relevantie voor de ziekteprogressie op de lange termijn niet bekend. Hoewel bij patiënten in de elosulfase-arm na 24 wkn gemiddeld de loopafstand beperkt toeneemt ($p=0,03$), is er slechts bij een deel van de patiënten sprake van een klinisch relevant effect. Zie **Figuur 4.b**.

Figuur 4.a: Verandering in 6MWT in m (MD) t.o.v. baseline (t=24 wkn)



Figuur 4.b: Verandering in 6MWT (SMD) t.o.v. baseline (t=24 wkn)



Belangrijke uitkomstmaten – korte termijn

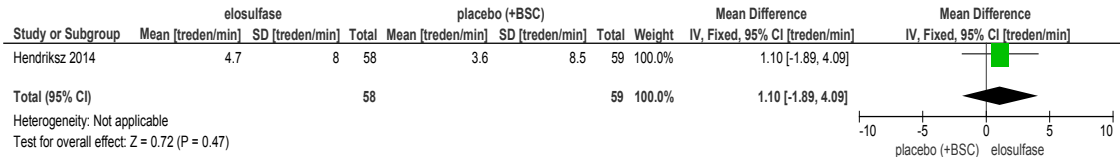
Pijn

Op de uitkomstmaat pijn geeft studie MOR-004 geen afzonderlijke resultaten.

Mobiliteit en uithoudingsvermogen (3MSCT)

Na 24 wkn behandelduur in studie MOR-004 blijken patiënten in de elosulfase-arm een statistisch niet significante toename in de 3MSCT (3 minute staircase climbing test) te scoren van 1,1 trede/min in vergelijking met de 3MSCT score in de placebo-arm [95%BI -1,89; 4,09]. Zie **Figuur 5**. Omdat de 3MSCT niet gevalideerd is voor toepassing bij Morquio-A en omdat er sprake is van imprecisie (SMD=0,13 [-0,23; 0,50]) is dit resultaat een bewijs van lage kwaliteit dat elosulfase op de korte termijn geen klinisch relevant effect heeft t.o.v. placebo voor verbetering van mobiliteit en uithoudingsvermogen, gemeten met de 3MSCT.

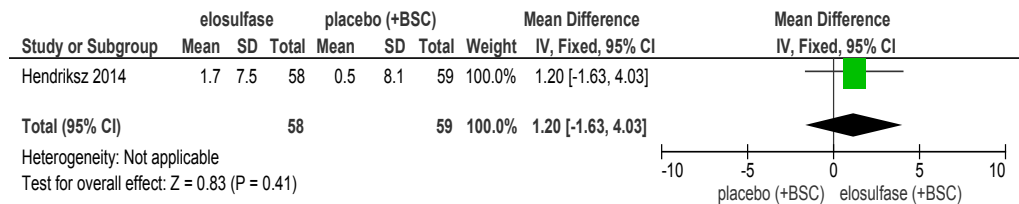
Figuur 5: Verandering in 3MST in treden/min t.o.v. baseline (t=24 wkn)



Pulmonale functies (MVV)

Na 24 wkn blijken patiënten in de elosulfase arm een statistisch niet significante toename in MVV (Maximum Voluntary Ventilation) te vertonen ten opzichte van de placebo-arm (MD= 1,20 l/min [95%BI -1,63, 4,03]. Zie **Figuur 6**. Procentueel betekent dit een behandelingseffect van 10,3% [95% BI -1,8; 22,4 (p=0,0943)] ten opzichte van placebo. Voor de berekening van dit effect is gestratificeerd voor effecten van leeftijd, ordegrootte basisloopafstand (≤200 m; >200 m) en geslacht. Door imprecisie in het gemeten effect en het feit dat het om een surrogaatuitkomstmaat voor ziekteprogressie op de lange termijn gaat, levert het resultaat van de MVV-longfunctietest bewijs van lage kwaliteit dat elosulfase geen effect heeft. Het effect van elosulfase op deze uitkomstmaat is klinisch niet relevant. Bij een enkele patiënt werd de klinische relevantiegrens overschreden (SMD 0,15 [-0,21; 0,52]).

Figuur 6: Verandering in MVV in liter/min t.o.v. baseline (t=24 wkn)



Cruciale uitkomstmaten – lange termijn

De **MOR-005-studie** is een nog lopende niet gecontroleerde (open-label) **extensie** van studie MOR-004 waarin alle patiënten worden behandeld met elosulfase tot een totale behandelduur van 240 wkn. Studie MOR-005 onderzocht effecten bij Morquio A patiënten na 72 wkn behandeling met elosulfase op mobiliteit, uithoudingsvermogen en urine keratansulfaat. Van de MOR-005-studie zijn de resultaten tot en met 72 wkn behandeling (MOR-005 wk 48) beschikbaar, maar uitsluitend in een niet gepubliceerd studierapport.³⁵

Ziekteprogressie

De cruciale uitkomstmaat voor de beoordeling van lange termijn effecten van elosulfase is ziekteprogressie. Op basis van de resultaten van MOR-005 kan geen conclusie worden getrokken over veranderingen in ziekteprogressie door toedoen van elosulfase.³⁵ Voor overige uitkomstmaten die mogelijk bewijs leveren voor lange termijn effecten van elosulfase op ziekteprogressie ontbreken gegevens (o.a. rolstoelafhankelijkheid en effecten op QoL na behandeling > 52 wkn).

Langdurige effecten mobiliteit en uithoudingsvermogen

Analyse van de MOR-005 resultaten (ITT-analyse) met ANCOVA gaf de volgende waarden voor de 6MWT (gemeten t.o.v. baseline waarde t=0 in MOR-004) bij

patiënten in de elosulfase arm (LS; 95%BI):

Wk 24 (wk 0 MOR-005): + 36,4 m [95%BI 23,3; 49,4]

Wk 36 (wk 12 MOR-005): +40,9 m [95%BI 27,8; 54,0]

Wk 48 (wk 24 MOR-005): +29,1 m [95%BI 8,5; 49,7]

Wk 72 (wk 48 MOR-005): +30,1 m [95%BI 12,6; 47,6]

Aangezien MOR-005 een niet-gecontroleerde studie was, geven deze resultaten absolute veranderingen in loopafstand ten opzichte van de baseline-loopafstand weer, en geen verschillen ten opzichte van een placebo-gecontroleerde groep. Uit deze resultaten blijkt na 72 wkn (wk 48 MOR-005) een afname in loopafstand met de 6MWT t.o.v. de waarden die op 24 wkn in MOR-004 werd bereikt.

Voor de 3MSCT (traplooptest) leverde ITT-analyse van de MOR-005 resultaten (ANCOVA) de volgende resultaten op bij patiënten in de elosulfase arm (waarden t.o.v. baseline waarde op t=0 in MOR-004 [LS; 95%BI]):

Wk 24 (wk 0 MOR-005): +4,8 treden/min [95%BI 2,5; 7,1]

Wk 36 (wk 12 MOR-005): +5,8 treden/min [95%BI 3,0; 8,5]

Wk 48 (wk 24 MOR-005): +6,9 treden/min [95%BI 3,0; 10,8]

Wk 72 (wk 48 MOR-005): +5,3 treden/min [95%BI 2,3; 8,2].

Longfunctie (MVV)

De resultaten van de MVV-test na 72 wkn (wk 48 MOR-005) behandeling met elosulfase bepaald in de ITT-populatie op basis van het ANCOVA model vertoonden ten opzichte van de baselinewaarde op t=0 een statistisch niet significante toename van 7,2% [95%BI -0,7; 15,1]. Ten opzichte van het resultaat na 24 wkn behandeling met elosulfase (10,3%) is dit een verslechtering.

Samenvattend blijkt uit deze (niet gepubliceerde) resultaten van de extensie-studie MOR-005 dat in de ITT-populatie het effect van elosulfase op mobiliteit en uithoudingsvermogen na 48 wkn behandelen niet verder toeneemt. Voor de 6MWT en de MVV zijn de effecten van elosulfase in MOR-005 na 48 wkn kleiner dan die na 24 wkn behandeling met elosulfase in MOR-004 werden bereikt. Kanttekening hierbij is dat MOR-005 een ongecontroleerde studie betreft.

Tabel 1.a: Elosulfase (+BSC) compared to placebo (+BSC) for patients with Morquio-A syndrome ≥ 5 years (Hendrikz et al, 2014)²⁵

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo (+BSC)	Elosulfase (+BSC)				
QoL (Mobility) MPS HAQ Mobility (change) Follow-up: 24 weeks	mean QoL (mobility) in the control groups was -0.5 points	mean QoL (mobility) in the intervention groups was 0.2 points lower (0.82 lower to 0.42 higher) ^{2,3}		117 (1 study)	⊕⊕⊕O moderate ^{2,4,5}	CRITICAL
QoL (Selfcare) MPS HAQ Selfcare (change) Follow-up: 24 weeks	mean QoL (selfcare) in the control groups was -0.4 points	mean QoL (selfcare) in the intervention groups was 0.1 points higher (0.28 lower to 0.48 higher) ^{3,6}		117 (1 study)	⊕⊕⊕O moderate ^{4,5,6}	CRITICAL
QoL (Caregiver) MPS HAQ Caregiver (change) Follow-up: 24 weeks	mean QoL (caregiver) in the control groups was -1.1 points	mean QoL (caregiver) in the intervention groups was 1.2 points lower (3.53 lower to 1.13 higher) ^{3,7}		117 (1 study)	⊕⊕OO low ^{4,5,7}	CRITICAL
Mobility 6MWT (change) Follow-up: 24 weeks ¹	mean mobility in the control groups was +13.5 meter	mean mobility in the intervention groups was 22.5 meter higher (2.74 to 42.26 higher) ⁸		117 (1 study)	⊕⊕OO low ^{1,8,9}	CRITICAL
Patients with moderate or serious study medication related adverse event Follow-up: mean 24 weeks	Study population		RR 4.58 (1.65 to 12.71)	117 (1 study)	⊕⊕⊕O moderate ¹⁸	CRITICAL
	68 per 1000	311 per 1000 (112 to 862)				
Patients with at least one Serious Adverse Event (SAE) Follow-up: 24 weeks	Study population		RR 4.58 (1.03 to 20.28)	17 (1 study)	⊕⊕OO low ^{10,18}	IMPORTANT
	34 per 1000	155 per 1000 (35 to 687)				
Mobility & endurance 3MSCT (change) Follow-up: 24 weeks	mean mobility & endurance in the control groups was +3.6 steps/min	mean mobility & endurance in intervention groups was 1.1 steps/min higher (1.89 lower to 4.09 higher) ^{3,11}		117 (1 study)	⊕⊕OO low ^{11,12}	IMPORTANT
Lungfunction MVV pulmonary test (change) Follow-up: 24 weeks	mean lungfunction in the control groups was +0.5 liter/min	mean lungfunction in the intervention groups was 1.2 liter/min higher (1.63 lower to 4.03 higher) ³		117 (1 study)	⊕⊕OO low ^{13,14}	IMPORTANT

Urine keratan sulphate content (uKS) uKS content (change) Follow-up: 24 weeks	mean uKS-content in the control groups was -3.6 %	mean uKS-content in the intervention groups was 40.1 % lower (49.15 to 31.05 lower) ^{3,15}		117 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{16,17}	NOT IMPORTANT
<p>*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).</p> <p>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p>Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <p>Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.</p> <p>Very low quality: We are very uncertain about the estimate.</p>						
<p>¹ Studie MOR-004 heeft een studieduur van 24 wkn. Dit is te kort om uitspraken te kunnen doen over effecten op de ziekteprogressie van Morquio-A. Downgraden voor indirectness bij toepassing van 6MWT resultaten voor uitspraken over ziekteprogressie op lange termijn.</p> <p>² Voor MPS HAQ mobiliteit is SMD -0,12 [-0,48;0,25].</p> <p>³ Het originele artikel vermeldt niet de veranderingen in de scores voor de placebogroep. Er is gebruik gemaakt van gegevens uit het dossier van de fabrikant en van het beoordelingsrapport van de G-BA in Duitsland.</p> <p>⁴ De QoL is beoordeeld ahv MPS HAQ vragenlijst. Deze is voor MPS-ziekten, m.n. voor ziekte Pompe ontwikkeld. Omdat er geen vragenlijst is voor Morquio-A heeft men voor deze vragenlijst gekozen maar de vragen zijn niet gevalideerd voor toepassing bij Morquio-A. De MPS HAQ vragenlijst is overigens nog niet gevalideerd voor het meten van QoL. Omdat de MPS HAQ geen significant verschil vindt terwijl de 6MWT wél een verschil vindt na 24 wkn is er serious risk of bias.</p> <p>⁵ Hoewel de MPS HAQ niet ontwikkeld is voor toepassing bij Morquio-A wordt niet gedowngrade voor indirectness omdat bij 'risk of bias' reeds is gedowngrade voor het feit dat de MPS HAQ geen gevalideerd QoL instrument is (tov EQ-5D).</p> <p>⁶ Voor MPS HAQ zelfzorg is SMD 0,09 [-0,27;0,46].</p> <p>⁷ Voor MPS HAQ ondersteuning is SMD -0,19 [-0,55;0,18].</p> <p>⁸ Het resultaat in de 6MWT omvat een niet- klinisch relevante toename in loopafstand. SMD= 0,41 [0,04;0,78]. Vgl. expertpanel is MCID voor de 6MWT test ca. 15% van baselinewaarde: dit is ca. 31 m voor gemiddelde geïncludeerde patiënt.</p> <p>⁹ De 6MWT is een surrogaat uitkomstmaat voor meting van effect van elosulfase op ziekteprogressie. Downgraden voor indirectness.</p> <p>¹⁰ Voor de uitkomstmaat 'patiënten met min. één gerapporteerd ernstig ongewenst effect' overlapt het 95% BI de klinische relevantiegrens voor RR van 0,75-1,25 (RR 4,58 [1,03; 20,28]).</p> <p>¹¹ Voor de 3MSCT is SMD 0,13 [-0,23;0,50].</p> <p>¹² De 3 MSCT is een test om mobiliteit en uithoudingsvermogen te meten. De test is niet gevalideerd voor toepassing bij Morquio-A; de relatie met uitkomsten op de 6MWT is niet eenduidig. Daarom is er risico op vertekening van de resultaten die met de test zijn behaald.</p> <p>¹³ Longfunctietesten als de MVV zijn een surrogaat uitkomstmaat voor de progressie van Morquio A.</p> <p>¹⁴ SMD 0,15 [-0,21; 0,52] voor de toename van het MVV.</p> <p>¹⁵ SMD -1,59 [-2,01;-1,18] voor daling van urinekeratansulfaat-gehalte.</p>						

¹⁶ De toepassing van het uKS-gehalte voor uitspraken over ziekteprogressie bij Morquio-A patiënten is niet gevalideerd.

¹⁷ Het uKS is een surrogaat uitkomstmaat voor het meten van behandel-effecten bij Morquio-A. Het keratansulfaatgehalte in de urine zegt niets over klinische symptomen van een patiënt.

¹⁸ Studie MOR-004 heeft een studieduur van 24 wkn. Dit is te kort om uitspraken te kunnen doen over ongunstige (medicatiegerelateerde) effecten op de lange termijn. Downgraden voor indirectness.

Tabel 1.b: Kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat**Question: Should elosulfase (+BSC) vs placebo (+BSC) be used in patients with Morquio-A syndrome \geq 5 years? [Hendriksz, 2014]²⁵**

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Elosulfase (+BSC)	Placebo (+BSC)	Relative (95% CI)	Absolute		
QoL (mobility) (follow-up 24 weeks; measured with: MPS HAQ Mobility; Better indicated by lower values)												
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision ³	none	58	59	-	MD 0.2 lower (0.82 lower to 0.42 higher) ^{3,4}	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
QoL (selfcare) (follow-up 24 weeks; measured with: MPS HAQ Selfcare; Better indicated by lower values)												
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision ⁵	none	58	59	-	MD 0.1 higher (0.28 lower to 0.48 higher) ^{4,5}	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
QoL (caregiver) (follow-up 24 weeks; measured with: MPS HAQ Caregiver; Better indicated by lower values)												
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ⁶	none	58	59	-	MD 1.2 lower (3.53 lower to 1.13 higher) ^{4,6}	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Mobiliy (follow-up 24 weeks; measured with: 6MWT; Better indicated by higher values)												
1	randomised trial	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ^{7,8}	serious ⁹	none	58	59	-	MD 22.5 higher (2.74 to 42.26 higher) ⁹	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Patients with moderate or serious study medication related adverse events (follow-up mean 24 weeks)												
1	randomised trial	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹⁸	no serious imprecision	none	18/58 (31%)	4/59 (6.8%)	RR 4.58 (1.65 to 12.71)	243 more per 1000 (from 44 more to 794 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Patients with at least 1 serious AE (follow-up 24 weeks)												
1	randomised trial	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹⁸	serious ¹⁰	none	9/58 (15.5%)	2/59 (3.4%)	RR 4.58 (1.03 to 20.28)	121 more per 1000 (from 1 more to 654 more)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

Mobility & endurance (follow-up 24 weeks; measured with: 3MSCT; Better indicated by higher values)												
1	randomised trial	serious ¹¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹²	none	58	59	-	MD 1.1 higher (1.89 lower to 4.09 higher) ^{4,12}	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Lungfunction (follow-up 24 weeks; measured with: MVV pulmonary test; Better indicated by higher values)												
1	randomised trial	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹³	serious ¹⁶	none	58	59	-	MD 1.2 higher (1.63 lower to 4.03 higher) ³	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Urine keratan sulfate content (follow-up 24 weeks; measured with: uKS content; Better indicated by lower values)												
1	randomised trial	serious ¹⁵	no serious inconsistency	serious ¹⁶	no serious imprecision	none	58	59	-	MD 40.1 lower (49.15 to 31.05 lower) ^{3,17}	⊕⊕⊕ LOW	NOT IMPORTANT

¹ De QoL is beoordeeld ahv MPS HAQ vragenlijst. Deze is voor MPS-ziekten, m.n. voor ziekte Pompe ontwikkeld. Omdat er geen vragenlijst is voor Morquio-A heeft men voor deze vragenlijst gekozen maar de vragen zijn niet gevalideerd voor toepassing bij Morquio-A. De MPS HAQ vragenlijst is ook niet gevalideerd voor het meten van kwaliteit van leven (QoL). Daarom is er serious risk of bias voor de QoL- uitkomstmaten.

² Hoewel de MPS HAQ niet ontwikkeld is voor toepassing bij Morquio-A wordt niet gedowngrade voor indirectness omdat reeds bij 'risk of bias' is gedowngrade voor het feit dat de MPS HAQ geen gevalideerd QoL instrument is (i.t.t. EQ-5D).

³ Voor MPS HAQ mobiliteit is SMD -0,12 [-0,48;0,25].

⁴ Het originele artikel vermeldt niet de veranderingen in de scores voor de placebogroep. Er is gebruik gemaakt van gegevens uit het dossier van de fabrikant en van het beoordelingsrapport van de G-BA in Duitsland.

⁵ Voor MPS HAQ zelfzorg is SMD 0,09 [-0,27;0,46].

⁶ Voor MPS HAQ ondersteuning is SMD -0,19 [-0,55;0,18].

⁷ De 6MWT is een surrogaat uitkomstmaat voor effect op de ziekteprogressie op de lange termijn. Downgraden voor indirectness.

⁸ Studie MOR-004 heeft een studieduur van 24 wkn. Dit is te kort om uitspraken te kunnen doen over effecten op ziekteprogressie van Morquio-A. Downgraden voor indirectness bij toepassing van 6MWT resultaten voor uitspraken over ziekteprogressie op lange termijn.

⁹ Het resultaat in de 6MWT omvat een niet- klinisch relevante toename in loopafstand. SMD= 0,41 [0,04;0,78]. Vgl. expertpanel is MCID voor de 6MWT test ca. 15% van baselinewaarde: dit is ca. 31 m voor gemiddelde geïncludeerde patiënt.

¹⁰ Voor de uitkomstmaat 'patiënten met min. één gerapporteerd ernstig ongewenst effect' is er een overlap van de klinische relevantiegrens (RR 4,58 [1,03; 20,28]).

¹¹ De 3MSCT is een test om mobiliteit en uithoudingsvermogen te meten. De test is niet gevalideerd voor toepassing bij Morquio-A; de relatie met uitkomsten op de 6MWT is niet eenduidig. Daarom is er risico op vertekening van de resultaten die met de test zijn behaald.

¹² Voor de 3MSCT is SMD 0,13 [-0,23;0,50].

¹³ Longfunctietesten als de MVV zijn een surrogaat uitkomstmaat voor de progressie van Morquio A.

¹⁴ SMD 0,15 [-0,21; 0,52] voor de toename van het MVV.

¹⁵ De toepassing van het uKS-gehalte voor uitspraken over ziekteprogressie bij Morquio-A patiënten is niet gevalideerd.

¹⁶ Het uKS is een surrogaat uitkomstmaat voor het meten van behandel-effecten bij Morquio-A. Het keratansulfaatgehalte in de urine zegt niets over klinische symptomen van een patiënt.

¹⁷ SMD -1,59 [-2,01;-1,18] voor daling van urinekeratansulfaat-gehalte.

¹⁸ Studie MOR-004 heeft een studieduur van 24 wkn. Dit is te kort om uitspraken te kunnen doen over ongunstige (medicatiegerelateerde) effecten op de lange termijn. Downgraden voor indirectness.

3.4.2

Discussie gunstige effecten

De studie MOR-004 waarop deze beoordeling van elosulfase alfa bij Morquio A syndroom is gebaseerd is de enige gerandomiseerde, gecontroleerde studie die gepubliceerd is.²⁵ Een belangrijke beperking van deze studie is de korte behandelduur (24 wkn). Daarnaast zijn geen patiënten < 5 jaar geïncludeerd, noch patiënten die < 30 m of > 325 m in de 6MWT konden lopen. Hierdoor kunnen geen conclusies worden getrokken over de lange termijn effecten van elosulfase, met name over remming van de ziekteprogressie, noch over effecten bij toepassing van elosulfase bij jonge kinderen < 5 jaar en bij zeer immobiele of juist nog mobiele patiënten. Voor een extensie van MOR-004 tot en met een behandelduur van 72 wkn (MOR-005) zijn alleen gegevens in een studierapport beschikbaar.³⁵

Ten aanzien van de cruciale uitkomstmaat voor gunstige effecten, kwaliteit van leven op domeinen mobiliteit, zelfzorg en ondersteuning (mbv MPS-HAQ) blijkt er geen statistisch significant verschil voor elosulfase ten opzichte van de placebo-arm. Voor de domeinen mobiliteit en zelfzorg werd bij geen van de patiënten een klinisch relevant verschil gevonden ten opzichte van placebo. De beoordeling van QoL is gebaseerd op een vragenlijst (MPS HAQ) om het gemak van ADL-activiteiten en mobiliteit te meten.²⁵ Deze MPS HAQ is binnen deze studie voor het eerst toegepast bij Morquio A patiënten en daarom nog niet gevalideerd. De GRADE-beoordeling van de kwaliteit van het bewijs voor QoL-effecten komt voor dit meetinstrument dan ook gemiddeld uit op middelmatig/laag. Voor de resultaten met de MPS-HAQ op het domein ondersteuning is het bewijs van lage kwaliteit vanwege imprecisie in de uitkomsten.

Op de cruciale uitkomstmaat mobiliteit (6MWT), bleek in MOR-004 na 24 wkn een statistisch significant verschil ($p=0,03$) van gemiddeld +22,5 m [95%BI 2,74; 42,26] tussen patiënten in de elosulfase- en patiënten in de placebo-arm. Bij post-hoc correctie op basis van een ANCOVA model (LS) met correctie voor baseline loopafstand en leeftijd blijft dit +22,5 m ([95%BI 4,0;40,9] en $p=0,017$). Het bewijs voor een effect van elosulfase voor behandeling van Morquio-A op basis van deze toename in 6MWT loopafstand is daarbij van lage kwaliteit. De grootte van het verschil is, hoewel statistisch significant, klinisch niet relevant; het effect is minder dan de MCID voor de totale populatie. Deze conclusie is gerechtvaardigd op basis van vooraf vastgestelde criteria door Morquio A experts (15% toename ten opzichte van de baseline loopafstand), maar ook op basis van de SMD (standardised mean difference) als maat voor effectgrootte. Volgens de onderzoekers is er een tendens van meer effect van elosulfase bij patiënten met een baseline 6MWT-waarde ≤ 200 m, en van minder effect bij patiënten met een baseline 6MWT waarde > 200 m.²⁵ Data voor subgroepanalyses zijn echter niet beschikbaar gemaakt.

De conclusie dat de gevonden toename van +22,5 m in de 6MWT geen klinische relevantie heeft is gebaseerd op de door een Delphi panel vastgestelde MCID waarde van 15% en op de berekende SMD voor het verschil in de 6MWT score tussen de elosulfase- en de placebo-arm. De SMD bedraagt 0,41 [95%BI 0,04; 0,78]. De SMD geldt als een maat voor effectgrootte. Een SMD van 0,4 correspondeert met een klein tot gemiddeld effect. Een SMD van 0,4 betekent dat er in een normaal verdeelde populatie ca. 16% van de patiëntenpopulatie voordeel ondervindt van de behandeling (i.e. een grotere toename in de 6MWT heeft dan de 13,5 m van de gemiddelde patiënt in de placebogroep). Gezien het brede 95%-betrouwbaarheidsinterval en de relatief kleine populatie is een normaalverdeling onwaarschijnlijk en kan dit percentage afwijken.

Ten aanzien van de belangrijke uitkomstmaten voor gunstige effecten van

elosulfase, de 3MSCT (uithoudingsvermogen) en het MVV (longfunctie), heeft studie MOR-004 geen statistisch significante verschillen opgeleverd voor elosulfase ten opzichte van placebo. Behandeling met elosulfase leidde bij patiënten niet tot klinisch relevante resultaten ten opzichte van behandeling met placebo. Een mogelijkheid bestaat dat een aantal van de in studie MOR-004 gehanteerde uitkomstmaten niet geschikt is om de ernst en progressie (of stabilisatie van de ziekte) voor alle patiënten te kunnen meten, zeker niet bij toepassing over de relatief korte periode van 24 wkn. Dit geldt voor de 3MSCT, de FVC₁ en FEV₁, de MVV, de uKS en ook de MPS HAQ. De onderbouwing van deze uitspraak is gebaseerd op gegevens uit het Mor-CAP-cohort met gegevens over het natuurlijk beloop van de ziekte. De gegevens uit de recent gepubliceerde studie MOR-008 bevestigen deze bezwaren.⁴⁰ Uit deze studie blijkt dat na 24 weken elosulfase behandeling Morquio-A patiënten met een baseline score tussen 260 – 600 m (gemiddeld 370 m) gemiddeld slechts 1,4 m verder lopen in de 6MWT. Er zijn ook patiënten in studie MOR-004 met een hoge baseline score (range 36 – 322 m). Het is onduidelijk of de 6MWT geschikt is als uitkomstmaat boven een bepaalde baseline loopafstand van een Morquio-A patiënt. Studie MOR-004 (de enige beschikbare gecontroleerde RCT) is uitgevoerd met een patiëntenpopulatie die niet geheel overeenkomt met de patiënten die in het Mor-CAP cohort zijn opgenomen.⁹ Bij een subgroep van patiënten in Mor-CAP die voldeden aan de inclusiecriteria van MOR-004 neemt volgens Harmatz et al. de 6MWT loopafstand jaarlijks af met 6,8 m ± 5,4 m.⁹ Tegelijkertijd zien we in MOR-004 in de placebogroep van patiënten een toename van 13,5 m in de 6MWT na 24 weken. Dit lijkt niet overeen te komen met de afname in het Mor-CAP cohort. Deze bevinding kan wijzen op verbeterde BSC tijdens de studie ten opzichte van patiënten in Mor-CAP en/of op een groot placebo-effect van deelname aan het klinisch onderzoek.

3.4.3

Conclusie gunstige effecten

Ten opzichte van placebo leidt behandeling met elosulfase na 24 wkn niet tot een statistisch significant verschil in QoL op de domeinen mobiliteit, zelfzorg en ondersteuning zoals gemeten met de MPS-HAQ vragenlijst. Het vertrouwen in de schatting van dit effect is redelijk tot beperkt.

Behandeling met elosulfase leidt na 24 wkn tot een statistisch significante, beperkte toename van de loopafstand van gemiddeld 22,5 m (p=0,03) ten opzichte van placebo, maar dit leidt slechts voor een klein deel van de patiënten tot een klinisch relevante toename in hun loopfunctie. Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect van elosulfase op de mobiliteit zoals gemeten met de 6MWT. Verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect, en zal waarschijnlijk de schatting van het effect veranderen. Op de uitkomstmaten 3MSCT en MVV is na 24 wkn geen statistisch significant effect van elosulfase gebleken.

Nog niet gepubliceerde resultaten wijzen er op dat het effect van elosulfase op mobiliteit en uithoudingsvermogen na een behandelperiode van 48 wkn niet verder toeneemt en zelfs weer afneemt ten opzichte van de effecten die na 24 wkn behandeling met elosulfase werden bereikt.

3.5

Ongunstige effecten

De meest gerapporteerde bijwerkingen in MOR-004 zijn gerelateerd aan infusiereacties door elosulfase.¹⁸ De meeste infusiereacties traden binnen één dag na het begin van de infusie op. De volgende infusiereacties kwamen het meest frequent voor (≥10% bij elosulfase alfa en ≥5% bij placebo): hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts, koude rillingen en buikpijn. De infusiereacties waren meestal licht tot matig van aard en traden vooral op tijdens de eerste 12 wkn van de behandeling. In studie MOR-004 staakte geen van de patiënten de behandeling permanent vanwege een bijwerking, niet in de elosulfase-armen, noch in de

placebo-arm.^{3, 18}

Ter voorkoming van infusiereacties raadt de SmPC aan om patiënten vóór te behandelen met antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroiden, 30 tot 60 minuten voorafgaand aan elke infusie met elosulfase.¹⁸ Hierdoor kunnen ernstige bijwerkingen voorkomen worden.¹⁸

De resultaten over ongunstige effecten zijn per vooraf gedefinieerde cruciale en belangrijke uitkomstmaat weergegeven in forestplots (zie hierna). De kwaliteit per uitkomstmaat, voorzien van argumentatie, is weergegeven in **tabel 1.b**.

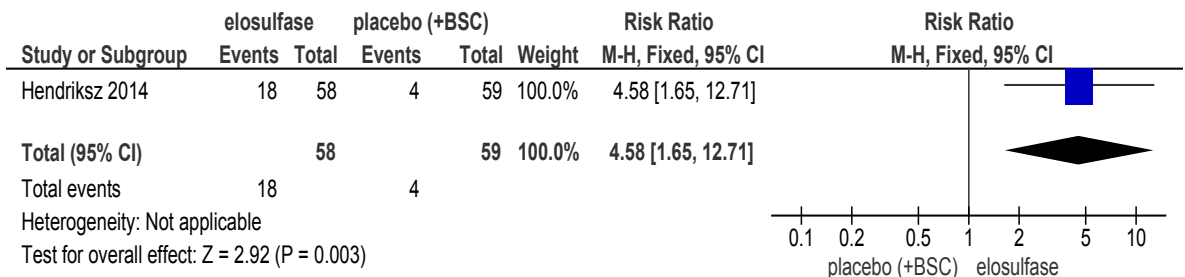
3.5.1 Evidentie

Cruciale uitkomstmaat – korte termijn (24 wkn)

Patiënten met studiemedicatie gerelateerde matige of ernstige bijwerking

Na 24 wkn behandeling in studie MOR-004 zijn er in de 2 mg/kg/wk elosulfase-arm 18 patiënten die een aan de studiemedicatie gerelateerde matige of ernstige bijwerking rapporteerden, tegen 4 patiënten in de placebo-arm ($p=0,003$). Dit resultaat is bewijs van middelmatige kwaliteit voor een verhoogd risico ten opzichte van placebo op een matige of ernstige bijwerking door toedoen van elosulfase (RR= 4,58 [95%BI 1,65; 12,71]). Zie **Figuur 7**. Dit verhoogde risico leidt bij alle patiënten tot een klinisch relevant effect met betrekking tot aan elosulfase gerelateerde bijwerkingen.

Figuur 7: Patiënten met matige of ernstige bijwerking in MOR-004 (t=24 wkn)

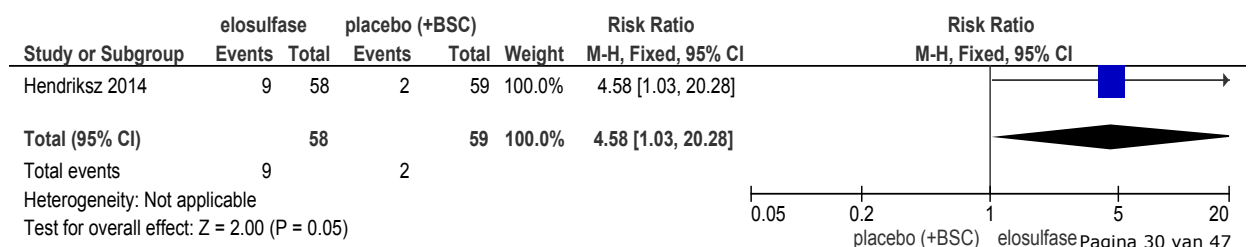


Belangrijke uitkomstmaat – korte termijn (24 wkn)

Patiënten met minimaal één ernstig ongewenst effect

Na 24 wkn behandeling in studie MOR-004 zijn er in de elosulfase-arm 9 patiënten die minimaal één SAE (serious adverse event of ernstig ongewenst effect) rapporteerden, tegen 2 patiënten in de placebo-arm ($p=0,05$). Zie **Figuur 8**. Imprecisie (overlap van grens RR=1,25) in de gemeten incidentie van bijwerkingen maakt dit resultaat tot bewijs van lage kwaliteit voor een verhoogd risico ten opzichte van placebo op een ernstig ongewenst effect bij behandeling met elosulfase (RR= 4,58 [95%BI 1,03; 20,28]).

Figuur 8: Patiënten met min. één gerapporteerde SAE in MOR-004 (t=24 wkn)



Tabel 2 geeft de bijwerkingen die zijn gemeld in de elosulfase 2 mg/kg/week arm en de placebo-arm van studie MOR-004.³⁶ De meest ernstige bijwerkingen van elosulfase zijn gerelateerd aan infusiereacties en overgevoeligheid voor elosulfase en betreffen anafylaxie, huiduitslag en braken. Ook enkele van de minder ernstige bijwerkingen lijken gerelateerd aan een immunologische reactie. Hoewel de patiënten in studie MOR-004 allen waren voorbehandeld met antihistaminica, eventueel aangevuld met corticosteroïden of andere allergie-onderdrukkende medicatie, bleken er meer overgevoeligheids- en infusiereacties op te treden bij behandeling met elosulfase in vergelijking met placebo. Alle patiënten ontwikkelden antistoffen tegen elosulfase in de klinische studies. Ongeveer 80% van de patiënten ontwikkelde neutraliserende antistoffen die de binding van elosulfase aan de kation-onafhankelijke mannose-6-fosfaatreceptor konden remmen. Er werden geen correlaties gevonden tussen hogere antistoftiters of neutraliserende antistofpositiviteit en dalingen in de werkzaamheidsmaten of het optreden van anafylaxie of andere overgevoeligheidsreacties. Er werden IgE-antistoffen tegen elosulfase bij $\leq 10\%$ van de behandelde patiënten ontdekt. De aanwezigheid van antistoffen werd niet consistent in verband gebracht met anafylaxie of andere overgevoeligheidsreacties en/of terugtrekking uit de behandeling.¹⁸

3.5.2

Conclusie ongunstige effecten

Het risico op een aan de medicatie gerelateerde matige of ernstige bijwerking bij behandeling met elosulfase is een cruciale uitkomstmaat. Er is redelijk vertrouwen in de schatting van het verhoogde risico op een matige of ernstige medicatiegerelateerde bijwerking bij elosulfase behandeling in vergelijking met placebo (RR= 4,58 [95%BI 1,65; 12,71]). Dit verhoogde risico is klinisch relevant. De meest ernstige bijwerkingen die gerelateerd zijn aan behandeling met elosulfase zijn het gevolg van infusiereacties en overgevoeligheid zoals ernstige huiduitslag en braken. De mogelijkheid van een anafylactische reactie is aanwezig. De voorbehandeling met antihistaminica kan deze ernstige bijwerkingen niet altijd voorkomen.

De meest voorkomende (lichtere) symptomen van infusiereacties (bij $\geq 10\%$ van de patiënten) zijn hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts, rillingen en buikpijn. De bijwerkingen zijn doorgaans licht of matig ernstig van aard, met een hogere frequentie tijdens de eerste 12 wkn behandeling en na verloop van tijd een afname in frequentie. Het is onbekend hoe deze ongunstige effecten zich ontwikkelen en welke gevolgen deze voor patiënten hebben bij langdurig gebruik van elosulfase.

Tabel 2: Ongunstige effecten van elosulfase alfa vergeleken met placebo bij patiënten met Morquio A syndroom

	<i>elosulfase + beste ondersteunende zorg (N=58)</i>		<i>placebo + beste ondersteunende zorg (N=59)</i>	
		<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>
Meest frequent (≥5%)	hoofdpijn	24 (41,4)	hoofdpijn	21 (35,6)
	duizeligheid	7 (12,1)	duizeligheid	3 (5,1)
	kortademigheid	7 (12,1)	kortademigheid	3 (5,1)
	diarree	12 (20,7)	diarree	7 (11,9)
	orofaryngeale pijn	12 (20,7)	orofaryngeale pijn	7 (11,9)
	(boven)buikpijn	23 (39,6)	(boven)buikpijn	10 (17)
	misselijkheid	18 (31,0)	misselijkheid	12 (20,3)
	gewrichtspijn	10 (17,2)	gewrichtspijn	17 (28,8)
	koude rillingen	6 (10,3)	koude rillingen	1 (1,7)
	koorts	25 (43,1)	koorts	17 (28,8)
	Ernstig	anafylaxie	0	anafylaxie
overgevoeligheid		1 (1,7)	overgevoeligheid	0
braken		26 (44,8)	braken	21 (35,6)

3.5.3

Discussie gunstige en ongunstige effecten

Het behandeldoel bij toepassing van elosulfase is vertraging van de ziekteprogressie van Morquio A patiënten. Er is slechts één RCT beschikbaar (MOR-004) om de effecten van elosulfase te kunnen bepalen. Omdat studie MOR-004 qua studieduur en uitkomstmaten niet geschikt is om het effect van elosulfase op ziekteprogressie op de lange termijn te bepalen heeft Zorginstituut Nederland besloten, na overleg met belanghebbenden tijdens een scoping bijeenkomst, om de volgende (korte termijn) cruciale uitkomstmaten toe te passen voor de beoordeling van elosulfase: kwaliteit van leven (QoL), mobiliteit in de 6MWT en incidentie van 'aan studiemedicatie gerelateerde' bijwerkingen na 24 wkn.²² De meeste in studie MOR-004 gehanteerde uitkomstmaten zijn indirecte maten (surrogaatuitkomstmaten) voor ziekteprogressie (6MWT, 3MSCT, MVV, uKS). Daarbij komt dat de MPS HAQ niet gevalideerd is voor deze patiëntenpopulatie. De kwaliteit van het bewijs over het belangrijkste klinisch relevante eindpunt voor behandeling met elosulfase, ziekteprogressie op de lange termijn, kan ten hoogste middelmatig tot laag zijn op basis van deze beperkingen. Daarom verlangt het Zorginstituut Nederland dat op de korte termijn een statistisch significant en klinisch relevant effect zichtbaar moet zijn, zowel op de kwaliteit van leven als op de 6MWT.

Downgraden kwaliteit van bewijs

Het ontbreken van de noodzakelijke lange termijn onderzoeksgegevens is binnen de GRADE-systematiek een reden om de kwaliteit van het beschikbare bewijs over de uitkomstmaten met -1 te downgraden. De beoordeling moet nu immers gebaseerd worden op veel kortere termijn data dan beoogd (criterium 'indirectness'). Een valide argument voor het ontbreken van langere termijn studiegegevens over elosulfase zou er zijn als de gunstige effecten van dien aard waren dat het onethisch zou zijn om Morquio A-patiënten in de placebo-groep langer dan 24 weken de behandeling te onthouden. Op basis van de nu beschikbare korte termijn resultaten is dit ethische bezwaar niet van toepassing omdat de gunstige effecten van elosulfase niet zijn aangetoond.

- Voor wat betreft de cruciale uitkomstmaat voor beoordeling van elosulfase, kwaliteit van leven op drie domeinen, blijkt uit studie MOR-004 geen statistisch significant verschil in effect tussen elosulfase en placebo. Door het 'downgraden' leidt dit tot **bewijs van middelmatige tot lage kwaliteit**. Dit betekent dat er **redelijk tot beperkt vertrouwen** is in de schatting van het (ontbreken van) effect van elosulfase op kwaliteit van leven.
- Voor wat betreft de cruciale uitkomstmaat voor beoordeling van elosulfase, de 6MWT, leidt het 'downgraden' tot **bewijs van lage kwaliteit**. Dit betekent dat er **beperkt vertrouwen** is in de schatting van het bescheiden gevonden effect van elosulfase op mobiliteit. Verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect, en zal waarschijnlijk de schatting van het effect veranderen.
- Voor wat betreft de cruciale uitkomstmaat 'risico op matige of ernstige medicatiegerelateerde bijwerkingen', leidt het 'downgraden' tot **bewijs van middelmatige kwaliteit**. Dit betekent dat er **redelijk vertrouwen** is in de schatting van het verhoogde risico (RR 4,58) op een matige of ernstige medicatiegerelateerde bijwerking.

Gespecialiseerde behandelaren uit diverse academische behandelcentra in Nederland hebben consensus bereikt over een behandel- en evaluatieprotocol met startcriteria, evaluatiefrequentie en stopcriteria voor patiënten uit de diverse leeftijdscategorieën. Het behandelprotocol benoemt vier domeinen waarop de behandeling jaarlijks wordt geëvalueerd. Daarnaast wordt driejaarlijks geëvalueerd

op luchtwegobstructie. Volgens het protocol dient stoppen van de elosulfase behandeling sterk overwogen te worden indien een patiënt op meer dan één domein een falen van behandeling laat zien. Het protocol vermeldt vervolgens dat de beslissing tot staken van de behandeling door het behandelteam complex is en dat een dergelijke casus in de Morquio A indicatiecommissie van het gespecialiseerde academische centrum besproken dient te worden.³⁷

3.5.4 *Conclusie gunstige en ongunstige effecten*

Samenvattend blijkt uit de resultaten van studie MOR-004 dat elosulfase een statistisch significant, maar beperkt effect heeft op de 6MWT, dat niet als klinisch relevant beschouwd kan worden. Op de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven en de belangrijke uitkomstmaten 3MSCT en MVV-longfunctietest bereikt elosulfase geen statistisch significante effecten. Afgezien van statistische insignificantie gaat het ook hierbij om klinisch niet relevante effecten.

De toediening van elosulfase gaat gepaard met matige tot ernstige bijwerkingen. Er zijn mogelijk (subgroepen van) patiënten voor wie de gunstige effecten van elosulfase groter of meer uitgesproken zijn, maar gegevens hierover ontbreken. De effecten van elosulfase op de lange termijn zijn nog geheel onduidelijk. Er is meer zekerheid nodig over langere termijn effecten, met name op de afname van de ziekteprogressie en op ongunstige effecten van elosulfase bij langdurig gebruik. De combinatie van geen tot klinisch niet-relevante gunstige effecten en klinisch relevante medicatiegerelateerde ongunstige effecten (op cruciale en belangrijke uitkomstmaten) leidt tot het oordeel dat elosulfase voor de behandeling van Morquio A niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarbij komt dat de resultaten van het onderzoek geen aanwijzingen opleveren voor selectie van patiënten die mogelijk grotere effecten ondervinden.

3.6 **Eindconclusie therapeutische waarde**

Op basis van een beoordeling van de effecten op de cruciale uitkomstmaten kwaliteit van leven, mobiliteit en matige tot ernstige bijwerkingen voldoet elosulfase, toegevoegd aan beste ondersteunende zorg, niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van patiënten met het syndroom van Morquio A (MPS type IVA).

Toelichting:

Op de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven laat elosulfase na 24 weken behandeling geen significant effect zien. Voor mobiliteit gemeten met de 6MWT is er na 24 weken een zeer beperkt effect, dat niet als klinisch relevant beschouwd kan worden. Behandeling met elosulfase geeft wel een sterk verhoogd risico op bijwerkingen. De overall kwaliteit van bewijs is gemiddeld laag. Dit betekent dat er beperkt vertrouwen is in de schatting van de gunstige en ongunstige effecten. De lage kwaliteit van het bewijs is het gevolg van de korte studieduur en de beschikbare uitkomsten (op basis van surrogaatuitkomstmaten en/of gebruik van niet gevalideerde meetinstrumenten). Daardoor zal verder onderzoek zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de gevonden effecten en zal waarschijnlijk de schatting van de effecten op de cruciale uitkomsten veranderen.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Elosulfase alfa voor de behandeling van patiënten met het syndroom van Morquio A (MPS type IVA) voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Afkortingen

3MSCT	3-Minute Stair Climb Test
6MWT	6-Minute Walk Test
ANOVA	Analysis of Variance
APPT	Adolescent Pediatric Pain Tool
BPI-SF	Brief Pain Inventory Short Form
BSAP	Bone-Specific Alkaline Phosphatase
C6S	Chondroïtine-6-sulfaat
CGI	Clinical Global Impression
CPET	Cardio Pulmonary Exercise Testing
CTX-1	C-terminal telopeptides of Type-1 collagen
ECG	Electrocardiogram
EQ-5D-5L	European Questionnaire 5 dimensions-5 levels
FET	Forced Expiratory Time
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 second
FIVC	Forced Inspiratory Volume Capacity
FVC	Forced Vital Capacity
GAG	Glycosamineglycaan
GALNS	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HRQoL	Health Related Quality of Life
ITT	Intention To Treat
KS	Keratansulfaat
MorCap	Morquio A Clinical Assessment Program
MPS	Mucopolysaccharidose
MPS HAQ	Mucopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire
MPS I	Mucopolysaccharidose type I; Syndroom van Hurler, Hurler-Scheie en Scheie
MPS IVA	Mucopolysaccharidose type IVA; Morquio A Syndroom
MVV	Maximum Voluntary Ventilation
PIIANP	Type IIA procollagen amino terminal propeptide
PP	Per Protocol
PTH	Parathyreoïd hormoon
SF-36	Short Form 36

6 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

6.1 Oud advies

6.2 Nieuw advies

Voor behandeling van het syndroom van Morquio A komt behandeling met elosulfase alfa in aanmerking. De resultaten van de behandeling zijn gering waarbij de gunstige effecten nauwelijks opwegen tegen de ongunstige effecten. Het effect van elosulfase op de remming van de ziekteprogressie op de lange termijn is niet bestudeerd.

7 Literatuur

- 1 Wood TC, Harvey K, Beck M et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):293-307.
- 2 Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab*. 2013;109:54-61.
- 3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Assessment report Vimizim® elosulfase alfa. EMA/357933/2014. 20 February 2014.
- 4 Tomatsu S, Montaña AM, Oikawa H, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:931-945.
- 5 Regier D, Oetgen M, Taipanboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/?report=printable>
- 6 Nutzenbewertung elosulfase alfa. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), Berlin. 1 September 2014
- 7 Algahim MF, Hossein Almassi G. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2013; 9: 45–53. Published online 2013 Feb 11. doi: 10.2147/TCRM.S24771
PMCID: PMC3572824.
- 8 Orphanet, April 2013: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=582 (last accessed 20th March, 2014)
- 9 Harmatz PR, Mengel KE, Giugliani R et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015 Feb;114(2):186-94. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.015. Epub 2014 Nov 1.
- 10 Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014 Oct 24.
- 11 Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1997;26:533-540.
- 12 Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):309-22.
- 13 Bouzidi H, Khedhiri S, Laradi S et al. [Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): clinical, biological and therapeutic aspects]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007;65:5-11.
- 14 Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:413-420.
- 15 Boelens JJ, Wynn RF, Bierings M. HSCT for inborn errors of metabolism, in: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al (Eds.). *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*, Forum Service Editore, Genoa, Italy, 2008, pp. 544-553.
- 16 Peters C, Steward CG. Haematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:229-239.
- 17 Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses.

- Semin Hematol 2010;47:59-69.
- 18 Summary of Product Characteristics Elosulfase alfa (Vimizim®). EMA, 2014
 - 19 Sanford M, Lo JH. Elosulfase alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2014 Apr;74(6):713-8.
 - 20 Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant human N acetylgalactosamine 6 sulfatase for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A syndrome). EMA/COMP/361236/2009 Rev.1. Committee for Orphan Medicinal Products. 30-6-2014.
 - 21 National Institute for Health and Care Excellence. Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVA. Final evaluation determination. 23 november 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/GID-MUCOPOLYSACCHARIDOSISELOSULFASEALFAID744/documents/final-evaluation-determination-document>.
 - 22 Verslag scoping bijeenkomst elosulfase alfa (Vimizim®) 24 maart 2015. Zorginstituut Nederland. Diemen.
 - 23 Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M et al. Burden of disease with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014. 9:32.
 - 24 Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M et al. The burden endured by caregivers of patients with Morquio A Syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2014: 1-8.
 - 25 Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*. 2014 May 9. [Epub ahead of print].
 - 26 McDonald A, Steiner R, Kuehl K et al. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(2):119-27.
 - 27 Butland RJ, Pang J, Gross ER et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 May 29;284(6329):1607-8.
 - 28 Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. August 2007;120(2):405-18.
 - 29 Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:72.
 - 30 Blitz JR, Stern S, Marzan KA. The impact of shoe wear on the 6 minute walk test in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Abstract A 110. Arthritis & Rheumatology* 2014; 55 issue supplement S3 (/doi/10.1002/art.v66.S3/issuetoc): 146, March 2014.
 - 31 Lampe C, Jain M, Olaye A et al. Relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in patients with Morquio A syndrome. Submitted manuscript, 2014.
 - 32 Shimada T, Tomatsu S, Mason RW et al. Di-sulfated Keratan Sulfate as a Novel Biomarker for Mucopolysaccharidosis II,IVA, and IVB. *JIMD Rep*. 2015;21:1-13. doi: 10.1007/8904_2014_330. Epub 2015 Feb 25.
 - 33 Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Oct 12;8:160. doi: 10.1186/1750-1172-8-160.
 - 34 Henricson E, Abresch R, Han JJ et al. The 6-minute walk test and person-

- reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr.* 2013 Jul 8;5. pii: ecurrents.
- 35 Biomarin. MOR-005 week 72 data cut report, 14 October 2014.
- 36 FDA Advisory Committee briefing Biomarin. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A syndrome). Briefing document for the endocrinologic and metabolic drugs advisory committee. Meeting date: 19 November 2013.
- 37 Wijburg FA. Indicaties voor start intraveneuze behandeling (ERT) met Vimizim® (humaan recombinant N-galactosamine-6-sulfatase) en stop-criteria (falen van behandeling [concept]). AMC, Amsterdam, 2 november 2014.
- 38 Jones SA, Bialer M, Parini R. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 years. *Pediatr Res.* 2015 Sep 2. doi: 10.1038/pr.2015.169. [Epub ahead of print]
- 39 Tomatsu S, Yasuda E et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:141-51.
- 40 Burton B; Berger KI; Lewis GD; Tarnopolsky M; Mitchell JJ; Muschol N; Jones SA; Sutton VR; Pastores GM; Lau H; Sparkes R; Genter F; Shaywitz AJ; Harmatz P. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. *Am J Med Genet A.* 2015 Oct;167(10):2272-81).

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
MOR-004 ²⁵	Fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie Follow-up 24 wkn	n=177	≥ 5 jaar	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/week of elke twee weken	6MWT, 3MSCT, urine KS concentratie	
MOR-005 ³⁵	Open label extensiestudie met patiënten uit MOR-004 Follow-up 240 wkn	n=173	≥ 5 jaar	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/week of elke twee weken	Bijwerkingen (aantal en ernst), 6MWT, 3MSCT, urine KS concentratie, en biochemische 'markers' van ontsteking en bot en kraakbeen metabolisme	

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
MOR-002 ³	Fase 1/2 open label dosis-respons studie, follow-up 48 wkn.
MOR-100 ³	Open label extensie MOR-002 elosulfase 2 mg/kg/wk met patiënten uit MOR-002 (studie loopt nog), follow-up 240 wkn.
MOR-006 ³	Fase 2 open label studie elosulfase 2 mg/kg/wk bij patiënten met beperkte mobiliteit (studie loopt nog), follow-up 48 wkn.
MOR-007 Jones, 2015 ³⁸	Fase 2 open label studie bij kinderen <5 jaar (n=15), follow-up 52 wkn.
MOR-008 Burton, 2015 ⁴⁰	Fase 2 gerandomiseerde, niet gecontroleerde, dubbelblinde, dosis vergelijkingstudie elosulfase 2 en 4 mg/kg/wk, follow-up 27 wkn.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte andere informatiebronnen, richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2014	Samenvatting van de productkenmerken elosulfase alfa ¹⁸
EMA / CBG	2014	European Public Assessment Report (EPAR) elosulfase alfa ³
HAS (Haute Autorité de Santé)	2014	TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 1 October 2014 VIMIZIM, 1 mg/ml, concentrate for solution for infusion B/1 (CIP: 3400958672705). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/vimizim_version_anglaise_ct13698.pdf
G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss)	2014	Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Dossierbewertung für Orphan Drugs Elosulfase. Berlin. 1 September 2014. ⁶
National Institute for Health and Care Excellence	2015	Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVA. Final evaluation determination. 23 november 2015. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/GID-MUCOPOLYSACCHARIDOSISELOSULFASEALFAID744/documents/final-evaluation-determination-document<sup>21</sup">http://www.nice.org.uk/guidance/GID-MUCOPOLYSACCHARIDOSISELOSULFASEALFAID744/documents/final-evaluation-determination-document²¹
NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.	2014	Mucopolysaccharidosis Type IVA. Regier D, Oetgen M, Taipanboon P. Last revision March 2014. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/?report=printable.<sup>5</sup">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/?report=printable.⁵
J Inherit Metab Dis (2013) 36:309–322. DOI 10.1007/s10545-012-9459-0	2013	Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. Hendriksz C, Al-Jawad M, Berger K. ¹²
Am J Med Genet A. 2014 Oct 24.	2014	International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R et al. ¹⁰
Curr Pharm Biotechnol. 2011;12:931-945.	2011	Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. Tomatsu S, Montañó AM, Oikawa H, et al. ⁴
Ther Clin Risk Manag. 2013; 9: 45–53. Published online 2013 Feb 11. doi: 10.2147/TCRM.S24771 PMID: PMC3572824.	2013	Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. Algahim MF, Hossein Almassi G. ⁷

Bijlage 4.a: COCHRANE¹ kwaliteitsbeoordeling studie MOR-004²⁵

Kwaliteitscriteria/vragen	
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	JA
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	JA
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	JA
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	JA
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	JA
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	JA
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	JA (ITT)
8. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	JA
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	JA
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	ONBEKEND ²

¹ <http://dcc.cochrane.org/sites/dcc.cochrane.org/files/uploads/4.4%20Checklist%20Beoordeling%20randomsed%20controlled%20trial%20%28RCT%29.pdf>

² Het onderzoek MOR-004, alsmede de totstandkoming van de publicatie over het onderzoek, is gesponsord door Biomarin, de fabrikant van elosulfase alfa

Bijlage 4.b: Risk of bias studie voor uitkomstmaten³ in studie MOR-004²⁵

Hendriksz 2014	+	+	+	+	+	+	-
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

³ Other bias geldt alleen voor de uitkomstmaten met betrekking tot Kwaliteit van Leven (MPS HAQ). Deze vragenlijst is niet gevalideerd om klinisch relevante effecten op QoL te meten bij Morquio A patiënten.