



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024015406

Datum 30 mei 2024  
Betreft Pakketadvies avalglucosidase alfa (Nexviadyme®)

**Zorginstituut Nederland**

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. M. de Vries  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**

2024015406

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van avalglucosidase alfa (AVA, Nexviadyme®), als langdurige enzymvervangings therapie bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van AVA in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

**Geregistreerde indicatie**

AVA is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangings therapie bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe (tekort aan het enzym alfa glucosidase).

**Claim registratiehouder**

AVA heeft voor de geregistreerde indicatie een gelijke waarde ten opzichte van alglucosidase alfa (ALG, Myzome®).

**Pakketadvies**

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat AVA bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut adviseert u, na advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) om AVA op te nemen in het basispakket, mits prijsonderhandeling resulteert in een lagere prijs en daardoor gunstigere kosteneffectiviteit op basis van de maximale referentiewaarde van 80.000 euro per QALY. Het Zorginstituut adviseert prijsonderhandelingen voor de verschillende geneesmiddelen voor de ziekte van Pompe (AVA, cipaglucozidase alfa en ALG) op hetzelfde moment te voeren. Dit houdt in dat er ook opnieuw onderhandelingen over de prijs van ALG zouden moeten worden gestart.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

**Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria: effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en

uitvoerbaarheid. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling (wetenschappelijke weging). Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de Adviescommissie Pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze *appraisal* (maatschappelijke weging) resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
30 mei 2024

**Onze referentie**  
2024015406

## **Integrale weging pakketcriteria**

### Wetenschappelijke Weging

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

De ziekte van Pompe is een zeldzame, erfelijke (autosomaal recessief) aandoening waardoor patiënten een tekort hebben aan het enzym alfa glucosidase. Dit tekort leidt tot stapeling van glycogeen, met name in de hartspier en skeletspieren (inclusief de ademhalingsspieren) wat resulteert in spierschade en spierzwakte. De ziekte van Pompe is een levensbedreigende en chronisch invaliderende aandoening. Er wordt onderscheid gemaakt in 2 vormen, namelijk Infantile-onset Pompe disease (IOPD) en Late-onset Pompe disease (LOPD). Het verschil tussen AVA en ALG is dat de molecuulstructuur van AVA meer mannose-6-fosfaat (M6P)-groepen bevat.

Er is een fase-3, gerandomiseerde studie (COMET) uitgevoerd bij patiënten met LOPD waarin AVA direct is vergeleken met ALG. Hieruit blijkt dat AVA en ALG na 52 weken een vergelijkbaar positief effect hadden op de longfunctie van LOPD-patiënten. Beide middelen hadden ook een vergelijkbaar positief effect op het motorisch functioneren.

Tevens is er een open-label, dosisescalatie, fase-2 studie (MINI-COMET) uitgevoerd waarin IOPD patiënten werden behandeld met AVA die onvoldoende/niet meer reageerden op ALG. Vanwege de studieopzet en het zeer lage aantal patiënten in de MINI-COMET studie, zijn de gegevens over AVA bij IOPD-patiënten beperkt. Dit lijkt echter acceptabel gezien de zeer lage incidentie en lage leeftijd van patiënten. Ook loopt er nog een open-label, enkelarmige, fase-3 BABY-COMET studie die meer informatie zal geven over het effect van AVA bij IOPD patiënten <1 jaar die nog niet eerder met enzymvervangings therapie zijn behandeld. Gezien de pathofysiologie van IOPD en LOPD vergelijkbaar zijn en het werkingsmechanisme en farmacokinetische profiel van enzymvervangings therapie consistent is over het gehele ziektebeeld, heeft het Zorginstituut er voldoende vertrouwen in dat de effectiviteit van AVA vergelijkbaar is met ALG bij IOPD patiënten.

Uit de resultaten blijkt dat AVA ten minste gelijkwaardig is aan ALG in het effect op verschillende cruciale uitkomstmaten. Daarmee voldoet AVA aan de stand van de wetenschap en praktijk. Deze conclusie komt overeen met de visie van de European Medicines Agency (EMA) die concludeerde dat er onvoldoende bewijs bestaat dat er significante verschillen bestaan tussen AVA en ALG met betrekking tot de veiligheid en/of effectiviteit.

### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke therapeutische waarde heeft het Zorginstituut de registratiehouder niet om een kosteneffectiviteitsanalyse gevraagd.

Het is bekend dat de kosteneffectiviteit van ALG zeer ongunstig is. Nederlandse studies over de kosteneffectiviteit van ALG rapporteren een ICER van rond de €1-3 miljoen per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg. Verwacht wordt dat dit ook van toepassing is op AVA.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
30 mei 2024

**Onze referentie**  
2024015406

### *Budgetimpactanalyse*

De totale gemiddelde kosten per jaar voor AVA zijn €804.417 per IOPD patiënt en €335.174 per LOPD patiënt. Het verschil in de kosten per patiënt per jaar tussen de IOPD en LOPD patiënten wordt gedreven door een verschil in dosering en behandel frequentie. Bij IOPD patiënten geeft de beroepsgroep aan een dosering van 40 mg/kg per week aan te houden. Voor LOPD patiënten wordt het label gevuld en wordt AVA tweewekelijks toegediend met een dosering van 20 mg/kg. De gewogen gemiddelde kosten per patiënt per jaar zijn €397.521. De kosten per patiënt per jaar voor ALG zijn gelijk aan de kosten van AVA.

Naar verwachting van de beroepsgroep zullen na drie jaar 76 patiënten (ongeveer de helft van de patiënten) AVA ontvangen. Door de gelijke prijs tussen AVA en ALG is er sprake van een kostenneutrale budgetimpact. Het inzetten van AVA in het behandelingsland gaat gemoeid met een hoog kostenbeslag (€27,3 miljoen).

Verder merkt het Zorginstituut op dat de introductie van AVA gezien kan worden als een evergreening<sup>1</sup> strategie die de intrede van biosimilars van ALG zou kunnen verstoren. Ondanks dat er geen biosimilars voor ALG worden verwacht, terwijl ALG al enige tijd uit patent is, heeft het Zorginstituut ter verkenning een scenario doorgerekend om de impact van deze verstoring te kwantificeren. Hieruit is op te maken dat de meerkosten voor AVA in jaar 3 uiteen zouden lopen van €5,5 tot €21,9 miljoen, wanneer de prijs van een biosimilar respectievelijk 20% en 80% lager zou zijn dan het merkgeneesmiddel. In de berekening van de budgetimpact is geen rekening gehouden met toekomstige concurrerende geneesmiddelen.

### **Maatschappelijke weging**

Uit gegevens uit de GIP databank blijkt dat er in 2022 in Nederland €59,7 miljoen is uitgegeven aan ALG (op basis van de lijstprijs dus exclusief eventuele prijskortingen). In het verleden was dit bedrag hoger (€68,6 miljoen in 2020). In totaal is er in Nederland tussen 2012 en 2023 ongeveer € 633 miljoen uitgegeven aan ALG. De daadwerkelijke uitgaven in de praktijk liggen lager vanwege eerdere prijsonderhandeling, hoeveel lager is onbekend doordat de onderhandelde prijs vertrouwelijk is. Uit de 'Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk 2021' blijkt dat ALG in 2020 het duurste weesgeneesmiddel in Nederland was op basis van het totaal gedeclareerde bedrag in dat jaar. De lagere uitgaven in 2022 ten opzichte van de voorgaande jaren, zijn mogelijk het gevolg van doelmatigere inzet van het geneesmiddel alsook een verlaging van de apotheekinkoopprijs (AIP). Recent is het arrangement van ALG losgelaten en momenteel wordt de lijstprijs voor ALG betaald.

De ACP adviseert AVA niet op te nemen in het basispakket, tenzij prijsonderhandeling resulteert in een lagere prijs en daardoor een gunstigere kosteneffectiviteit op basis van de maximale referentiewaarde van 80.000 euro per QALY.

Daarnaast is het van belang te vermelden dat in mei 2023 een nieuw

---

<sup>1</sup> Evergreening is een strategie van fabrikanten om via aanvullende patenten concurrentie voor een geneesmiddel door biosimilars en generieken te belemmeren. Uit: SiRM. (N)vergreening: Analyse evergreening en beleidsopties Zorginstituut door SiRM 2024.

geneesmiddel is geregistreerd voor volwassenen met LOPD: cipagluco­sidase alfa (Pombiliti®) in combinatie met de enzymstabilisator miglustat (Opfolda®). Het is de verwachting dat dit middel in de toekomst ook geregistreerd zal worden voor de behandeling van kinderen met LOPD en bij kinderen met IOPD. Het Zorginstituut is reeds begonnen met de beoordeling van dit geneesmiddel. Wanneer blijkt dat cipagluco­sidase alfa in combinatie met miglustat (deels) dezelfde plaats als ALG en AVA zal krijgen, geeft dit mogelijkheden voor concurrentie in de markt. De ACP adviseert daarom AVA in de sluis te houden totdat ook het derde middel voor de behandeling van de ziekte van Pompe (cipagluco­sidase alfa) is beoordeeld door het Zorginstituut. Afhankelijk van de uitkomst van de beoordeling, zal dit de concurrentie bevorderen en de onderhandelingsmogelijkheden verbeteren. De ACP adviseert de prijs­onderhandeling over AVA te combineren met cipagluco­sidase alfa en ALG. Het Zorginstituut neemt dit advies over en adviseert de prijs­onderhandeling voor AVA nog niet starten, maar te combineren met ALG en cipagluco­sidase alfa, mits het Zorginstituut oordeelt dat cipagluco­sidase voldoet aan SWP.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
30 mei 2024

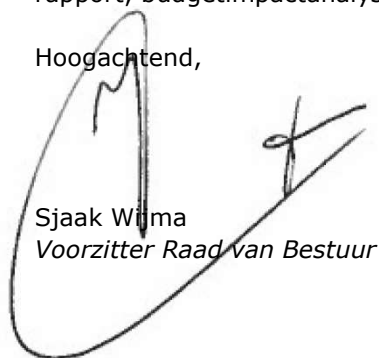
**Onze referentie**  
2024015406

### **Niet-kosteneffectieve standaardbehandeling**

Als het Zorginstituut oordeelt dat een nieuwe behandeling een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, dan mag de prijs van de nieuwe behandeling maximaal gelijk zijn aan de prijs van de standaardbehandeling. Een kosteneffectiviteitsanalyse is dan niet aan de orde. Wanneer een nieuw geneesmiddel geen meerwaarde heeft, zijn we immers niet bereid om daar meer voor te betalen. Maar wanneer de standaardbehandeling een niet-kosteneffectieve behandeling betreft die wel reeds is opgenomen in het basispakket, zal de nieuwe behandeling bij een gelijke prijs ook niet kosteneffectief zijn. Deze onwenselijke situatie heeft het Zorginstituut gesignaleerd en we beraden ons hoe we hier in de toekomst het beste mee om kunnen gaan. Deze onwenselijke situatie is ook onderwerp van gesprek met de leden van de WAR en de ACP.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

2024010024

## **Gerectificeerd ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) voor de behandeling van de ziekte van Pompe.**

*Dit is een aangepaste versie van het ACP advies wat op 8 maart 2024 werd gepubliceerd. Per abuis waren de ICER en de incrementele kosten met elkaar verwisseld in de presentatie die tijdens de ACP werd gegeven en dit is zo ook foutief in het verslag terecht gekomen. Dit is in deze versie gerectificeerd.*

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenoemde pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 8 maart 2024 gesproken over de vraag of avaglucosidase alfa (Nexviadyme®) voor de behandeling van de ziekte van Pompe opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

### **Inspraak**

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie Spierziekten Nederland (SN), de beroepsgroep, de fabrikant Sanofi en Zorgverzekeraars Nederland gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder zijn de samenvattingen van de insprekers beschreven.

#### VSN (via een opgenomen video):

*De inspreker licht toe dat zij "dankzij alglucosidase alfa (Myozyme®) dat sinds 2008 vergoed wordt, een normaal leven leidt. Zij reageert goed op het middel en heeft ook geen last van bijwerkingen. Zij legt uit dat dat helaas niet altijd het geval is. Sommige patiënten ervaren ernstige bijwerkingen van alglucosidase alfa (Myozyme®). De patiëntenorganisatie zou daarom graag zien dat beide middelen beschikbaar komen, zodat de mogelijkheid bestaat om te kijken welke van beide middelen in het individuele geval het beste werkt en de minste bijwerkingen geeft."*

#### Expertisecentrum/beroepsgroep:

*De insprekers namens het expertisecentrum/beroepsgroep lichten toe dat "alglucosidase alfa een belangrijke innovatie is geweest voor patiënten met de ziekte van Pompe, maar dat verdere innovatie nodig is omdat niet alle patiënten met alglucosidase alfa zijn geholpen en het effect ook niet altijd aanhoudt. Zij lichten toe dat zij zich bewust zijn van de hoge kosten die gepaard gaan met de inzet van alglucosidase alfa. Zij passen alglucosidase alfa dan ook toe volgens de opgestelde start- en stopcriteria en met behulp van een indicatiecommissie. Ook blijven zij onderzoek doen naar het gepast gebruik/doelmatige inzet met behulp van een register. Zij zouden graag ook de beschikking krijgen over avalglucosidase alfa. Onderzoek heeft weliswaar niet aangetoond dat het beter werkt dan alglucosidase alfa, maar de insprekers zeggen de indruk te hebben op basis van hun beperkte ervaring dat avalglucosidase alfa bij sommige patiënten beter werkt en zij willen dit graag nader onderzoeken. Wat betreft de plaatsbepaling, geven zij aan dat zij voornemens zijn nieuwe*

*patiënten met dit middel te gaan behandelen en patiënten die ernstige bijwerkingen ervaren van alglucosidase alfa."*

#### Sanofi:

*De fabrikant Sanofi licht toe dat "alglucosidase alfa (Myozyme®) heeft geleid tot grote gezondheidswinst door de afremming van de ziekteprogressie en verbeterde overleving. Recente, additionele analyses laten zien dat avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) voor een deel van de patiënten leidt tot klinische significante meerwaarde. Sanofi benadrukt het belang van het hebben van verschillende behandelopties. Sanofi zou graag zien dat beide middelen onder dezelfde voorwaarden beschikbaar komen, zodat artsen in het individuele geval kunnen kiezen voor het beste middel en dat geld geen rol hoeft te spelen bij deze keuze. Sanofi is bereid om tot afspraken te komen over de beheersing van de budgetimpact."*

#### Zorgverzekeraars Nederland (ZN):

*Zorgverzekeraars Nederland is van mening dat "de prijs van alglucosidase alfa ondanks het aflopen van het patent nog steeds onredelijk hoog is. Avalglucosidase alfa kent dezelfde effectiviteit, prijs en fabrikant als alglucosidase alfa. Van concurrentie is daarom geen sprake. Binnenkort gaat de beoordeling van een derde middel van start. De verwachting is dat ook dit middel een vergelijkbare effectiviteit kent. Dit middel is echter wel van een andere fabrikant. ZN adviseert avalglucosidase alfa in de sluis te houden totdat er duidelijkheid bestaat over het concurrerende middel. Zijn ze gelijkwaardig dan biedt dit de mogelijkheid voor zorgverzekeraars om te gaan onderhandelen. Zijn ze niet gelijkwaardig, dan adviseert ZN om naast de prijs van avalglucosidase alfa ook de prijs van alglucosidase alfa te onderhandelen."*

#### **Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:**

- Het betreft een sluisgeneesmiddel, voor een zeldzame, erfelijke en heterogene aandoening met een hoge ziektelast.
- Het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar heeft geen aantoonbare meerwaarde t.o.v. het huidige medicijn (alglucosidase alfa)
- De kosten van de behandeling zijn zeer hoog.
- De vraagprijs van alglucosidase alfa en avalglucosidase alfa is gelijk.
- Op dit moment is er geen financieel arrangement meer voor alglucosidase alfa. Het patent van alglucosidase alfa is reeds verlopen. Sinds 2012 is de openbare prijs van alglucosidase alfa met 23% gedaald.
- De kosteneffectiviteit van beide middelen is zeer ongunstig. Nederlandse studies over de kosteneffectiviteit van alglucosidase alfa rapporteren een ICER van rond de €1-3 miljoen per QALY<sup>1</sup> ten opzichte van best ondersteunende zorg. Verwacht wordt dat dit ook van toepassing is op avalglucosidase alfa.
- Beide middelen zijn van dezelfde fabrikant. De EMA heeft het nieuwe middel geen weesgeneesmiddel status gegeven, omdat de EMA avalglucosidase alfa niet als een nieuwe actieve substantie ziet. Daarmee ziet het Zorginstituut dit als een vorm van evergreening. De introductie van avalglucosidase alfa kan de intrede van biosimilars van alglucosidase alfa verstoren.
- Er is recent een derde middel op de markt gekomen voor volwassenen met Late-Onset-Pompe-Disease (LOPD) genaamd cipaglucosidase alfa (Pombiliti®). Dit is een geneesmiddel van een andere fabrikant, namelijk Amicus Therapeutics. De beoordeling van dit derde middel gaat binnenkort starten. Afhankelijk van de uitkomst van de beoordeling, zal dit de concurrentie kunnen bevorderen en de onderhandelingsmogelijkheden verbeteren.

#### **Overwegingen van de commissie:**

- De commissie heeft er begrip voor dat er behoefte bestaat aan de keuze uit verschillende middelen voor de behandeling van de ziekte van Pompe, echter alleen indien die beschikbaar komen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs.
- De commissie vindt het een lastige casus. Het is goed om te horen dat het met een deel

---

<sup>1</sup> Deze aantallen en bedragen zijn naar beneden bijgesteld, omdat in de presentatie het verkeerde bedrag per QALY was overgenomen uit de daarvoor gebruikte publicaties.

van de Pompe-patiënten beter gaat sinds de behandeling met alglucosidase alfa beschikbaar is gekomen. Echter, vanuit maatschappelijk perspectief is het niet te verantwoorden om zoveel geld uit te geven aan één middel. Een lid wijst daarbij op een punt dat vandaag ook op de agenda stond: de problemen in de ouderenzorg. Voor 1-3 miljoen euro waarmee je met de behandeling van de ziekte van Pompe één levensjaar in goede gezondheid (QALY) wint, zou je jaarlijks ongeveer 20-60<sup>1</sup> verpleegkundigen kunnen inhuren om ouderen te verzorgen.

- De commissie heeft tijdens de gedachtevorming gediscussieerd over de mogelijkheid om te adviseren dit middel niet op te nemen in de basisverzekering. Het middel heeft immers geen toegevoegde waarde ten opzichte van het middel dat reeds vergoed wordt. Echter, opname van avalglucosidase alfa in de basisverzekering zou artsen en patiënten de mogelijkheid geven om in het individuele geval te kijken welk middel het beste werkt en de minste bijwerkingen geeft. Daar staat echter tegenover dat het tot nu toe nog onduidelijk is of de patiënten die ernstige bijwerkingen ervaren bij behandeling met alglucosidase alfa, wel geholpen zouden zijn met avalglucosidase alfa.
- De commissie kan zich niet aan de indruk onttrekken dat er in dit geval sprake is van 'evergreening'. Opname van dergelijke middelen in de basisverzekering heeft in zijn algemeenheid tot gevolg dat het minder interessant wordt voor andere fabrikanten om goedkopere alternatieven (biosimilars) op de markt te brengen. Uit het verleden is gebleken dat wanneer patiënten reeds op het nieuwe middel zijn gezet, het vrijwel onmogelijk is om patiënten over te zetten naar een goedkoper alternatief van het oude middel. Wanneer de markt voor de biosimilar zo teniet wordt gedaan, wordt concurrentie vermeden en heeft de fabrikant geen reden om de prijs te verlagen. De commissie vindt daarom dat het belonen van evergreening een signaal geeft, dat invloed heeft op de aantrekkelijkheid van het ontwikkelen van biosimilars en daarmee ook op toekomstige pakketadviezen.
- Er komt op zeer korte termijn een concurrerend middel beschikbaar. Dat biedt mogelijkheden, ook al is de commissie zich ervan bewust dat, zeker bij weesgeneesmiddelen, een concurrerend product niet automatisch een veel lagere vraagprijs betekent. Er ontstaat wel een betere onderhandelingspositie voor VWS dan wel zorgverzekeraars. De commissie neemt daarom het voorstel van Zorgverzekeraars Nederland over om te wachten op duidelijkheid over de effectiviteit en prijs van het derde middel. Dit heeft dan wel weer tot gevolg dat het middel langer in de sluis blijft. Dat is doorgaans iets waar bij partijen onvrede over bestaat. Aan de andere kant is er nu een behandeling beschikbaar voor deze patiëntengroep, welk vergelijkbare effecten heeft als avalglucosidase alfa.
- De commissie vindt dat er zowel over de prijs van avalglucosidase alfa als alglucosidase alfa onderhandeld dient te worden.
- Er is tot slot gediscussieerd welke prijsreductie bij de onderhandelingen meegegeven zou moeten worden. Hoewel de commissie het in sommige gevallen verdedigbaar vindt om een vraagprijs boven de referentiewaarde te accepteren acht zij dat in dit geval niet valide, aangezien alglucosidase alfa een effectief middel is, dat uit patent is en waarvan de ontwikkelkosten al (grotendeels) terugverdiend zijn en het nieuwe middel een vergelijkbare effectiviteit kent. De commissie komt daarom tot de conclusie dat de maximale referentiewaarde van 80.000 euro per QALY ook nu van toepassing is.

### **Advies**

Alles afwegende heeft de commissie er begrip voor dat er behoefte bestaat aan de keuze uit verschillende middelen voor de behandeling van de ziekte van Pompe, echter alleen indien die beschikbaar komen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Dit betekent dat het advies luidt om avalglucosidase alfa niet op te nemen in het basispakket, tenzij prijsonderhandeling resulteert in een gunstige kosteneffectiviteit op basis van de maximale referentiewaarde van 80.000 euro per QALY. De commissie adviseert avalglucosidase alfa in de sluis te houden totdat het Zorginstituut ook het derde middel voor de behandeling van de ziekte van Pompe (cipaglucosidase alfa (Pombiliti®)) heeft beoordeeld. Afhankelijk van de uitkomst van de beoordeling, zal dit de concurrentie bevorderen en de onderhandelingsmogelijkheden verbeteren. De commissie adviseert de prijsonderhandeling over avalglucosidase alfa te

combineren met cipaglucozidase alfa en alglucozidase alfa.





Zorginstituut Nederland

## Farmacotherapeutisch rapport avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) bij de behandeling van de ziekte van Pompe

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 12 februari 2024  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022026094
Volgnummer	2023022680
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13**

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 14

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 18

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 27

3.6 Toepasbaarheid 27

3.7 Gebruiksgemak 28

#### **4 Eindbeoordeling 29**

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31**

5.1 Oud advies 31

5.2 Nieuw advies 31

#### **Bijlage 1: Zoekstrategie 33**

#### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35**

#### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37**

#### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39**

#### **Bijlage 5: Baseline tabel 41**

#### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43**

#### **Bijlage 7: GRADE evidence profielen 45**

#### **Literatuur 49**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
AVA	Avalglucosidase alfa
ALG	Alglucosidase alfa
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MIDs	<i>Minimal important differences</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
LOPD	<i>Late onset Pompe disease</i>
IOPD	<i>Infantile onset Pompe disease</i>
PD	Ziekte van Pompe
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
6MWT	6 minuten looptest
CHO	Ovariumcellen van chinese hamster
M6P	Mannose-6-fosfaat
rhGAA	Recombinant humaan zure $\alpha$ -glucosidase
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
ERT	<i>Enzyme replacement therapy</i>
CIPA	Cipaglucoisidase alfa
IPF	Idiopathische pulmonale fibrose
GMFM	<i>Gross Motor Function Measure</i>
Pompe-PEDI	<i>Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory</i>
Pompe-QMFT	<i>Pompe Quick Motor Function Test</i>
SF-12	<i>Short-Form Health Survey</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
R-Pact	<i>Rash Built Pompe Specific Activity</i>
PDSS	<i>Pompe Disease Symptom Scale</i>
PDIS	<i>Pompe Disease Impact Scale</i>
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
MIP	<i>Maximum inspiratory pressure</i>
MEP	<i>Maximum expiratory pressure</i>
HHD	<i>Hand-held dynamometry</i>
PCS	Fysieke component score
MCS	Mentale component score
PFT	<i>Pulmonary function testing</i>
IQR	Interkwartielrange



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van avalglucosidase alfa (AVA: Nexviadyme®) bij de behandeling van de ziekte van Pompe (PD). Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met *infantile onset Pompe disease* (IOPD) en patiënten met *late onset Pompe disease* (LOPD). AVA is daarbij vergeleken met alglucosidase alfa (ALG: Myozyme®) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De registratiehouder claimt een gelijke waarde van AVA ten opzichte van ALG.

De effectiviteit en veiligheid van AVA wordt onderbouwd door de resultaten van de COMET studie bij patiënten met LOPD en van de MINI-COMET studie bij patiënten met IOPD. Uit de resultaten van de gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3, COMET studie blijkt dat AVA ten minste gelijkwaardig is aan ALG in het effect op respiratoir functioneren (gemeten met *forced vital capacity* (FVC%)) en motorisch functioneren (gemeten met de 6 minuten looptest (6MWT)) bij patiënten met LOPD. AVA heeft geen statistisch significant effect op de kwaliteit van leven vergeleken met ALG bij patiënten met LOPD. Uit lange termijndata blijkt dat de effectiviteit van zowel ALG als AVA bij LOPD patiënten na een aantal jaren afneemt bij een groot deel van de populatie. Er zijn nog geen aanwijzingen dat er klinisch relevante verschillen bestaan tussen het effect van AVA en ALG na langdurig gebruik.

Uit de open-label, fase-2, dosisescalatie, MINI-COMET studie blijkt dat de gegevens van AVA bij patiënten met IOPD zeer beperkt en van zeer lage kwaliteit zijn. Omdat de pathofysiologie van IOPD en LOPD vergelijkbaar zijn en het werkingsmechanisme en farmacokinetische profiel van enzymvervangende therapie consistent is over het gehele ziektebeeld, is het echter aannemelijk dat de effectiviteit van AVA ook vergelijkbaar is met die van ALG bij IOPD patiënten. Het is nog onduidelijk of IOPD patiënten meer baat kunnen hebben bij een hogere dosering AVA, wat voor ALG wel van toepassing is.

Verder is het onduidelijk of er klinisch relevante verschillen tussen AVA en ALG zijn met betrekking tot de ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten en het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten bij zowel IOPD als LOPD patiënten.

Het Zorginstituut concludeert dat AVA bij PD (zowel IOPD als LOPD) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. AVA heeft daarbij een gelijke waarde vergeleken met ALG.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 augustus 2023.*





# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van avalglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe (PD) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Stofnaam</i><sup>[1]</sup>: avalglucosidase alfa (AVA, Nexviadyme®), 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.</p>
<p><i>Geregistreerde indicatie</i> <sup>[1]</sup>: AVA is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangingstherapie bij de behandeling van patiënten met PD (tekort aan zure <math>\alpha</math>-glucosidase).</p>
<p><i>Claim van de registratiehouder</i>: AVA heeft een <b>gelijke waarde</b> ten opzichte van alglucosidase alfa (ALG, Myzome®) bij patiënten met de PD.</p>
<p><i>Doseringsadvies</i><sup>[1]</sup>: De aanbevolen dosis AVA is 20 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken toegediend.</p> <p>Bij IOPD-patiënten die een gebrek aan verbetering of onvoldoende respons van de hart-, ademhalingsen/of motorische functie ervaren terwijl ze 20 mg/kg krijgen, moet een dosisverhoging tot 40 mg/kg eenmaal <u>per twee weken</u> worden overwogen, voor zover er geen veiligheidsproblemen zijn (bijv. ernstige overgevoeligheid, anafylactische reacties of risico op overvulling). Bij patiënten die avalglucosidase alfa bij 40 mg/kg elke twee weken niet kunnen verdragen (bijv. ernstige overgevoeligheid, anafylactische reacties of risico op overvulling) kan men overwegen de dosis te verlagen naar 20 mg/kg elke twee weken. De beroepsgroep heeft echter aangegeven om een onderhoudsdosering van 40 mg/kg/<u>week</u> AVA te willen hanteren bij IOPD patiënten, wat in lijn is met de onderhoudsdosering van ALG die bij IOPD patiënten wordt gehanteerd in de Nederlandse praktijk.</p> <p>Behandeling met AVA dient onder toezicht te staan van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met PD of andere erfelijke metabole of neuromusculaire ziekten. Om allergische reacties te voorkomen of te verminderen kunnen patiënten vooraf worden behandeld met antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden.</p>
<p><i>Samenstelling</i><sup>[1]</sup>: Elke flacon bevat 100 mg AVA. Het is een wit tot lichtgeel gelyofiliseerd poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Na reconstitutie bevat elke flacon een totaal extraheerbaar volume van 10,0 ml bij een concentratie van 10 mg AVA per ml. AVA is een humaan zure <math>\alpha</math>-glucosidase geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) met behulp van DNA-recombinatietechniek, die vervolgens geconjugeerd wordt met ongeveer 7 hexamannose-structuren (elk met twee terminale mannose-6-fosfaat (M6P)-delen) aan geoxideerde sialzuurresidu's op het molecuul, waardoor de bis-M6P-niveaus toenemen.</p>
<p><i>Werkingsmechanisme</i><sup>[1]</sup>: AVA is een recombinant humaan zure <math>\alpha</math>-glucosidase (rhGAA) dat een exogene bron van GAA biedt. AVA is een modificatie van ALG waarbij ongeveer 7 hexamannose-structuren met elk 2 terminale mannose-6-fosfaat (bis-M6P)-delen geconjugeerd worden aan geoxideerde sialzuurresidu's op ALG. AVA heeft een 15-voudige toename van mannose-6-fosfaat (M6P)-delen in vergelijking met ALG. Het is aangetoond dat binding aan M6P op het celoppervlak plaatsvindt via</p>

koolhydraatgroepen op de GAA-molecule, waarna het wordt geïnternaliseerd en getransporteerd naar lysosomen, alwaar het proteolytische splijting ondergaat die leidt tot verhoogde enzymatische activiteit om glycogeen af te breken.

*Bijzonderheden:* AVA is voor de behandeling van PD in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. De registratiehouder van zowel AVA (Nexviadyme®) als ALG (Myozyme®) is Sanofi. Het Zorginstituut heeft ALG voor de behandeling van PD beoordeeld in 2006 en herbeoordeeld in het kader van de destijds geldende beleidsregel weesgeneesmiddelen in 2012 [2, 3]. In de initiële beoordeling werd geconcludeerd dat ALG een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Hierbij werd de kanttekening gemaakt dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de effectiviteit bij LOPD [3]. In de herbeoordeling van 2012 werd opnieuw geconcludeerd dat ALG een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Daarnaast werd beschreven dat behandelingseffect van ALG overtuigender is bij IOPD patiënten dan bij LOPD patiënten [4].

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

PD is een autosomaal recessief genetische, zeldzame aandoening en wordt veroorzaakt door mutatie van het alfa-glucosidase (GAA) gen op chromosoom 17q25. Meerdere mutaties zijn mogelijk welke in meer of mindere mate leiden tot een tekort van het lysosomale enzym alfa glucosidase. Een tekort aan dit enzym leidt tot lysosomale stapeling van glycogeen, met name in de hartspier en skeletspieren (inclusief de ademhalingsspieren) wat resulteert in spierschade en spierzwakte.

PD is een levensbedreigende en chronisch invaliderende aandoening. Er wordt onderscheid gemaakt in 2 vormen:

- *Infantile-onset Pompe disease* (IOPD): dit wordt ook wel de klassieke vorm van PD genoemd, waarbij de enzymdeficiëntie vrijwel compleet is (<1% van de normaalwaarden). IOPD betreft ongeveer een derde van alle gevallen. De eerste symptomen ontstaan binnen het eerste levensjaar.
- *Late-onset Pompe disease* (LOPD): hierbij is er sprake van partiële enzymdeficiëntie (2-40% van de normaalwaarden). De eerste symptomen ontstaan na het eerste levensjaar. Dit kan zowel in de vroege jeugd als in de volwassenen levensfase zijn. Het beloop van LOPD is meer variabel vergeleken met dat van IOPD [5, 6].

### 1.2.2 Symptomen en ernst

PD gaat gepaard met een breed spectrum aan symptomen, afhankelijk van de mate van residuale activiteit van GAA. Hoe lager de residuale activiteit van GAA, hoe eerder de symptomen ontstaan en hoe ernstiger de prognose is [5].

IOPD wordt meestal gediagnosticeerd op een mediane leeftijd van 4 maanden. Veelvoorkomende symptomen zijn hypotonie, gegeneraliseerde spierzwakte, moeite met voeden en ademhalingsproblemen. Zonder behandeling is er sprake van snel progressieve cardiomyopathie en sterven patiënten vaak binnen één jaar vanwege cardiaal- en/of respiratoir falen [5, 6].

LOPD wordt meestal gediagnosticeerd op een mediane leeftijd van 38 jaar. Veelvoorkomende symptomen bij LOPD zijn langzaam progressieve spierzwakte, voornamelijk in de proximale spieren in de romp, bekken en schouders, en ademhalingsproblemen. In de loop der tijd krijgen patiënten steeds meer moeite

met opstaan vanuit een zittende houding, traplopen en wandelen. Ook vermoeidheid, dyspneu, kauw- en slikproblemen en maag-darmklachten komen veel voor. De mediane leeftijd van overlijden, zonder behandeling, is 55 jaar (range 23-77) [5, 6].

#### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De incidentie van PD ligt tussen de 1 op 40.000 tot 1 op 200.0000 geboortes [7]. PD is niet opgenomen in de hielprikscreening [8]. Uit declaratiedata blijkt dat er in 2021 143 patiënten in Nederland enzymvervangende therapie voor PD ontvingen (prevalentie). In de periode van 2012-2021 werd een gemiddelde toename in patiënten van 2,89% per jaar onder invloed van zowel startende als stoppende patiënten gezien. Meer informatie over patiëntenaantallen is terug te vinden in de budgetimpactanalyse.

#### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van patiënten met PD, inclusief start- en stopcriteria, staat beschreven in een Europees consensusdocument van Van der Ploeg et al. (2017) [9]. De aanbevelingen uit dit consensusdocument worden ook in Nederland toegepast. Verder bestaat er geen specifieke Nederlandse richtlijn voor de behandeling van PD. Het consensusdocument geldt overigens enkel voor volwassen patiënten. Behandelbeslissingen voor kinderen worden altijd op individuele gronden genomen in de indicatiecommissie. Er wordt momenteel gewerkt aan een Europese richtlijn voor IOPD.

Patiënten met een bevestigde diagnose van PD worden behandeld met enzymvervangende therapie (*enzyme replacement therapy; ERT*) als zij spierzwakte en/of ademhalingsproblemen vertonen. De patiënt dient een restfunctie van de skeletspieren en ademhalingspijpen te hebben, die als functioneel relevant en klinisch belangrijk voor de patiënt wordt beschouwd om te behouden of te verbeteren.. Volgens de richtlijn bestaat er onvoldoende bewijs voor ERT bij pre-symptomatische patiënten. Adequate monitoring van patiënten met een bevestigde diagnose die nog geen spierzwakte en/of ademhalingsproblemen vertonen wordt aanbevolen [9].

De effecten van ERT worden in principe na 2 jaar geëvalueerd. De behandeling wordt gecontinueerd bij stabilisatie of verbetering van motorisch en respiratoir functioneren. Staken van ERT dient overwogen te worden wanneer er sprake is van substantiële achteruitgang van motorische- en ademhalingsfuncties. Behandeling met ERT dient ook te worden als er sprake is van ernstige infusie-gerelateerde bijwerking die niet onder controle kunnen worden gehouden of wanneer er sprake is van hoge productie van antilichamen tegen ERT waardoor het effect vermindert [9].

De enige ERT die op dit moment vergoed wordt voor PD in Nederland is ALG. De aanbevolen dosering bij patiënten met LOPD is 20 mg/kg, eens in de twee weken [10]. Bij patiënten met IOPD wordt in de praktijk echter een dosering van 40 mg/kg per week aanbevolen. Deze aanbeveling is gebaseerd op een Nederlands, prospectief onderzoek waarin IOPD patiënten tussen 2003 en 2009 met een dosering ALG van 20 mg/kg (om de twee weken) werden behandeld en vanaf 2009 nieuw gediagnosticeerde patiënten met een dosering ALG van 40 mg/kg (om de twee weken) werden behandeld. De hoge dosering ALG bleek gunstigere effecten op de lange termijn teweeg te brengen (o.a. op overleving, motorisch en respiratoir functioneren) ten opzichte van de lagere dosering ALG [11].

Naast ALG en AVA is recent (maart 2023) ook cipaglucosidase alfa (CIPA; Pompiliti®) in combinatie met miglustat (65 mg) geregistreerd door de EMA. CIPA is

echter alleen geregistreerd voor patiënten met LOPD en niet voor patiënten met IOPD <sup>[12]</sup>. Ten tijde van het schrijven van dit rapport is CIPA nog geen vergoede zorg.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet AVA bij PD (IOPD en LOPD) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Patiënten met de ziekte van Pompe (PD), waaronder <i>Infantile-onset Pompe disease</i> (IOPD) en <i>late-onset Pompe disease</i> .
Interventie	Avalglucosidase alfa (AVA)
Controle-interventie	Alglucosidase alfa (ALG)
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respiratoir functioneren</li><li>• Motorisch functioneren</li><li>• Kwaliteit van leven</li><li>• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten</li><li>• Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Op basis van de fase-3 studie van ALG bij LOPD patiënten kan geconcludeerd worden dat een minimale follow-up van een jaar nodig is om een beeld te krijgen van het effect op het respiratoir en motorisch functioneren <sup>[13]</sup> . In het Europese consensusdocument staat dat de behandeling in de praktijk na 2 jaar moet worden geëvalueerd. Op basis daarvan zou beargumenteerd kunnen worden dat een minimale follow-up van 2 jaar nodig is <sup>[9]</sup> .
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde studie passend en haalbaar is bij patiënten met LOPD. Blinding is met name van belang bij interpretatie van kwaliteit van leven parameters. Bij IOPD patiënten lijkt randomisatie lastig vanwege lage patiëntenaantallen.

#### 2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

##### Respiratoir functioneren

Volgens het Europese consensusdocument worden de effecten van de behandeling bij patiënten met PD namelijk geëvalueerd op basis van stabilisatie of verbetering van motorisch en respiratoir functioneren <sup>[9]</sup>. Het verbeteren of het stabiliseren van het respiratoir functioneren van een patiënt met PD wordt daarom beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Bij LOPD patiënten wordt dit doorgaans gemeten met behulp van de geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC; in rechtop zittende of staande positie) <sup>[5, 14, 15]</sup>. Bij IOPD patiënten is dit vaak niet mogelijk en kan ook worden gekeken naar het gebruik van (invasieve) beademing <sup>[16]</sup>.

Klinische relevantiegrens: een verandering van 2% in FVC wordt als klinisch relevant beschouwd bij aandoeningen zoals idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

Deze grens wordt doorgaans ook gehanteerd bij aandoeningen zoals PD<sup>[14]</sup>.

#### Motorisch functioneren

Het verbeteren of het voorkomen van achteruitgang van het motorisch functioneren van een patiënt wordt in het Europese consensusdocument beschouwd als een cruciale uitkomstmaat <sup>[9]</sup>. Bij LOPD patiënten wordt doorgaans gekeken naar de 6 minuten looptest (6MWT) <sup>[5, 14, 15]</sup>. Bij IOPD patiënten kan daarnaast worden gekeken naar de *Gross Motor Function Measure* (GMFM)-88, de Pompe-PEDI (*Pediatric Evaluation of Disability Inventory*) of de Pompe Quick Motor Function Test (QMFT)-scores.

Klinische relevantiegrens: een verschil van 30 meter op de 6MWT wordt als klinisch relevant beschouwd bij patiënten met PD <sup>[5]</sup>. Bij de GMFM-88-score kan een verschil van 8% als klinisch relevant worden beschouwd <sup>[17]</sup>. Er zijn geen klinische relevantiegrenzen voor de Pompe-PEDI- en QMFT-scores vastgesteld.

#### Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat bij patiënten met PD. Er zijn verschillende generieke en ziekte-specifieke meetinstrumenten waarmee de kwaliteit van leven kan worden gemeten. Voorbeelden van generieke meetinstrumenten zijn de *Short-Form Health Survey* (SF-12) en de *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Een voorbeeld van een ziektespecifiek meetinstrument is de *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) <sup>[5, 14]</sup>.

Klinische relevantiegrens: Er is niet vastgesteld welk verschil als klinisch relevant beschouwd kan worden bij de verschillende vragenlijsten.

#### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (*treatment related serious adverse events*) of interventiegerelateerde ongunstige effecten van  $\geq$ graad 3 (*treatment related severe adverse events*).

#### Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juni 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over AVA en ALG bij PD. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

## **2.3 Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien

artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Klinische studies waarin AVA is vergeleken met ALG bij patiënten met PD (LOPD en/of IOPD);
2. Engelstalige artikelen.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

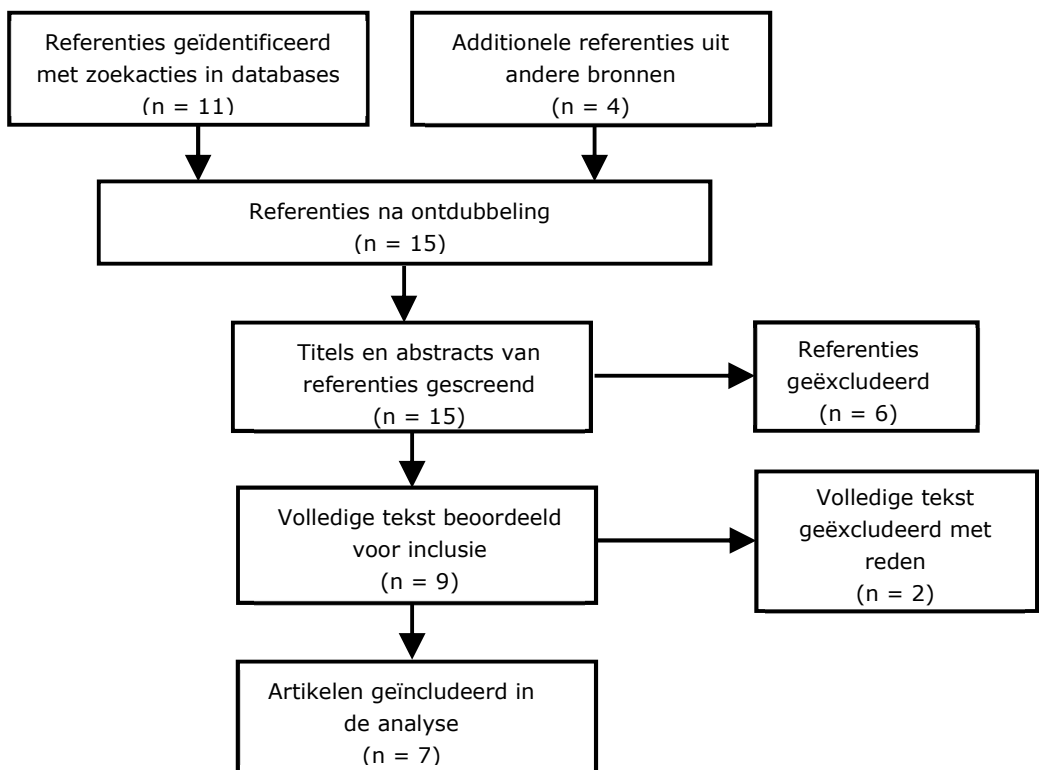




## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 15 referenties, waarvan 7 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. Hieronder vallen de COMET-studie <sup>[18]</sup> inclusief open-label extensie <sup>[18]</sup>, de MINI-COMET-studie <sup>[16]</sup>, de SmPC van AVA <sup>[1]</sup> en ALG <sup>[10]</sup> en de EPAR van AVA <sup>[5]</sup> en ALG <sup>[19]</sup>. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De belangrijkste resultaten uit de NEO-EXT studie worden wel kort genoemd als ondersteunend bewijs in de 'overige overwegingen'. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

#### COMET (LOPD)

De COMET studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3 studie waarin AVA direct is vergeleken met ALG bij ERT-naïeve patiënten met LOPD. Patiënten moesten een bevestigde PD-diagnose hebben (GAA deficiëntie en/of 2 GAA-genmutaties),  $\geq 3$  jaar zijn, minimaal 40 meter kunnen lopen zonder te stoppen of gebruik te maken van een hulpmiddel bij de 6MWT en een FVC% van 30-85% van de voorspelde waarde hebben (in rechtop zittende positie) om geïnccludeerd te worden in de studie. Patiënten werden geëxcludeerd als zij invasieve ventilatie nodig hadden of al eerder waren behandeld met ALG of een experimentele behandeling voor PD. Zowel ALG als AVA werden toegediend in een dosering van 20 mg/kg om de twee weken. 51 patiënten ontvingen AVA en 49 patiënten ontvingen ALG gedurende een

geblindeerde periode van 49 weken. Vervolgens konden patiënten deelnemen aan een open-label extensieperiode van maximaal 144 weken.

Baselinevariabelen waren over het algemeen vergelijkbaar tussen beide behandelarmen en waren representatief voor de algehele populatie. Bij baseline konden de patiënten in de AVA-groep gemiddeld 399 meter lopen en de patiënten in de ALG-groep 378 meter bij de 6MWT (verschil 21 meter). De FVC% van voorspeld was bij baseline 62,5% in de AVA-groep en 61,6% in de ALG-groep.

De primaire uitkomstmaat van de COMET studie betreft de verandering in FVC% van voorspeld (in rechtop zittende positie) vanaf baseline tot week 49. Secundaire uitkomstmaten waren verandering in 6MWT, verandering in spiersterkte gemeten met de *maximum inspiratory pressure* (MIP) en *maximum expiratory pressure* (MEP), spiersterkte in de lagere extremiteiten gemeten met *hand-held dynamometry* (HHD), motorfunctie gemeten met de *gross motor function measure* (GMFM-88) en kwaliteit van leven gemeten met de *short-form* (SF)-12 waarbij werd gekeken naar de fysieke component (PCS) en de mentale component (MCS).

#### Mini-COMET (IOPD)

De mini-COMET studie is een open-label, fase-2, dosisescalatiestudie waarin IOPD patiënten werden behandeld met AVA die onvoldoende/niet meer reageerden op ALG. Patiënten moesten een gedocumenteerde GAA-deficiëntie hebben, 6 maanden tot 18 jaar oud zijn, cardiomyopathie ten tijde van PD diagnose hebben, gedurende minimaal 6 maanden stabiel zijn ingesteld op ALG en er moet sprake zijn van klinische achteruitgang of suboptimale klinische respons op ALG. De mini-COMET studie bestond uit 3 cohorten: in cohort 1 werden patiënten om de 2 weken behandeld (N=6), in cohort 2 werden patiënten om de 2 weken met 40 mg/kg AVA behandeld (N=5) en patiënten in cohort 3 werden na randomisatie behandeld met 40 mg/kg AVA om de 2 weken (N=5) of met ALG 20-40 mg/kg om de 2 weken (N=6). Patiënten in alle cohorten werden 6 maand behandeld, waarna een extensieperiode volgde van maximaal 7 jaar.

In cohort 1 en 2 werden de meest ernstig aangedane patiënten geïnccludeerd. In cohort 3 waren de baselinevariabelen niet vergelijkbaar tussen beide behandelarmen; patiënten die met AVA werden behandeld waren bijvoorbeeld ouder dan patiënten die met ALG werden behandeld.

De mini-COMET studie was primair opgezet om de veiligheid en verdraagzaamheid van AVA te onderzoeken. Secundaire doelstellingen van de studie waren het onderzoeken van het farmacokinetische profiel en evaluatie van de effectiviteit van AVA. Secundaire uitkomstmaten waren 6MWT, *pulmonary function testing* (PFT), kwaliteit van leven, cardiaal functioneren (met echocardiografie), metingen van de ooglidpositie, cognitief en auditief functioneren.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

### **3.3 Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de

GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

#### Respiratoir functioneren

##### **LOPD**

Uit de COMET studie blijkt dat de FVC% van voorspeld na 49 weken met 2,89% (SE 0,88%) was verbeterd in de AVA-groep vergeleken met 0,46% in de ALG-groep (SE 0,93%). Dit resulteert in een verschil (*least-squares mean*) van 2,43% (95% BI: -0,13-4,99). Eerst werd getest op non-inferioriteit ( $P=0,0074$ ) en vervolgens op superioriteit ( $P=0,0626$ ). Er werd dus geen statistische superioriteit op het primaire eindpunt bereikt <sup>[20]</sup>.

##### **IOPD**

Er zijn beperkte data beschikbaar met betrekking tot het respiratoir functioneren van patiënten in de MINI-COMET studie en er werd geen FVC% gemeten. In de publicatie van de MINI-COMET studie wordt als verklaring benoemd dat er leeftijdsgerelateerde limitaties bestaan bij het correct uitvoeren van metingen. Dit wordt bevestigd door Hahn et al. (2019) die benadrukt dat het meten van respiratoir functioneren met name lastig is bij IOPD patiënten vanwege zwakte van de gezichtsspieren <sup>[21]</sup>. Er waren in totaal 5 patiënten die invasief werden geventileerd en dat aantal bleef gelijk gedurende de studieperiode <sup>[16]</sup>.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege een zeer ernstig risico op bias, aangezien er geen sprake was van blinding. Daarnaast werden patiënten sequentieel geïncludeerd, wat inhoudt dat patiënten met een snel verslechterende conditie als eerst werden geïncludeerd. Dit zorgt voor verschillen in baselinekarakteristieken. Tot slot is de MINI-COMET studie niet opgezet/gepowered om een effect op effectiviteitsparameters aan te tonen. Ook is er sprake van indirect bewijs omdat er alleen patiënten zijn geïncludeerd die onvoldoende (meer) op AVA reageerden. Er zijn geen patiënten geïncludeerd die nog niet eerder met ALG zijn behandeld. Ook zijn geïncludeerde patiënten behandeld met AVA 40 mg/kg om de 2 weken of met ALG 20-40 mg/kg om de 2 weken, terwijl de beroepsgroep heeft aangegeven ALG in een dosering van 40 mg/kg/week te geven aan IOPD patiënten en deze dosering ook te willen hanteren voor AVA. Het doseringsregime in de MINI-COMET studie komt dus niet overeen met de Nederlandse praktijk. Daarnaast is de follow-up duur relatief kort.

Gradeconclusie: AVA is ten minste gelijkwaardig aan ALG [bewijs van hoge kwaliteit] in het effect op respiratoir functioneren bij patiënten met LOPD. Het effect van AVA vergeleken met ALG op het respiratoir functioneren is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit] bij patiënten met IOPD.

#### Motorisch functioneren

##### **LOPD**

Uit de COMET studie blijkt dat na de 6MWT na 49 weken met 32,21 m (SE 9,93) was verbeterd in de AVA-groep vergeleken met 2,19 m (SE 10,40) in de ALG-groep. Dit resulteert in een verschil van 30,01 m (95% BI: 1,33-58,69). Aangezien er hiërarchisch werd getest en er geen superioriteit op het primaire eindpunt (FVC%) werd bereikt, kon er ook niet formeel op statistische significantie worden getest bij de 6MWT. Het gevonden effect kan daarom niet als statistisch significant worden beschouwd <sup>[20]</sup>.

### IOPD

Uit de MINI-COMET studie blijkt dat de gemiddelde GMFM-88 *total percent score* zowel in de AVA- als in de ALG-groep verbeterde, alhoewel het effect niet klinisch relevant was (<8%). Ook de gemiddelde QMFT total score en de Pompe-PEDI functional skills verbeterde enigszins in beide groepen. De resultaten staan weergegeven in tabel 2. De klinische relevantiegrenzen van de QMFT- en Pompe-PEDI-scores scores zijn onbekend, dus het is onduidelijk of de verbetering klinisch relevant kan worden beschouwd. Verder valt op dat niet bij alle geïnccludeerde patiënten een score is gemeten (*missing data*) [16]. Ook is hierbij sprake van onzekerheid vanwege een zeer ernstig risico op bias en indirect bewijs, in verband met de eerder genoemde redenen.

Tabel 2: overzicht van verschillende scores met betrekking tot het motorisch functioneren van patiënten in de MINI-COMET studie [16].

	<b>AVA 40 mg/kg</b> om de 2 weken	<b>ALG 20 of 40 mg/kg</b> om de 2 weken
<b>GMFM-88-Total % score</b>	N=4	N=6
Gemiddelde bij baseline (SD)	78,69 (20,99)	50,44 (26,45)
Gemiddelde verandering vanaf baseline	4,20 (4,32)	6,82 (3,34)
<b>QMFT Total Score</b>	N=4	N=6
Gemiddelde bij baseline (SD)	30,75 (17,52)	20,67 (12,03)
Gemiddelde verandering vanaf baseline	4,25 (3,30)	5,17 (4,54)
<b>Pompe-PEDI Functional Skills Scale - Scaled Score Mobility Domain</b>	N=3	N=6
Gemiddelde bij baseline (SD)	46,19 (27,17)	40,76 (14,11)
Gemiddelde verandering vanaf baseline	2,60 (1,72)	5,20 (5,95)

#### Gradeconclusie:

AVA is ten minste gelijkwaardig aan ALG [bewijs van hoge kwaliteit] in het effect op motorisch functioneren bij patiënten met LOPD. Het effect van AVA vergeleken met ALG op het motorisch functioneren is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit] bij patiënten met IOPD.

#### Kwaliteit van leven (QoL)

##### **LOPD**

Uit de resultaten van de COMET-studie blijkt dat patiënten in de AVA-groep een toename van gemiddeld 2,37 punten (SE 0,99) hadden op de SF-12 **PCS** score ten opzichte van een toename van 1,60 punten (SE 1,07) in de ALG-groep. Dit geeft een verschil van 0,77 punten (95% BI: -2,13-3,67). In de AVA-groep was dit 2,88 punten (SE 1,22) op de SF-12 **MCS** score ten opzichte van 0,76 punten (SE 1,32) in de ALG-groep respectievelijk. Dit geeft een verschil van 2,12 punten (95% BI: -1,46-5,69) [20]. Het is onbekend welke verandering in SF-12 PCS/MCS-score aangemerkt kan worden als klinisch relevant.

##### **IOPD**

Er was een kleine gemiddelde toename van de PedsQL-score in de AVA-groep (+2,40 (SD 15,41)) en een kleine gemiddelde afname in de ALG-groep (-6,60 (SD

14,95)), het verschil in effect is echter niet statistisch significant. Het is onbekend welke verandering in PedsQL-score aangemerkt kan worden als klinisch relevant <sup>[16]</sup>. Ook is hierbij sprake van onzekerheid vanwege een zeer ernstig risico op bias en indirect bewijs, in verband met de eerder genoemde redenen.

Gradeconclusie: AVA heeft geen statistisch significant [bewijs van hoge kwaliteit] effect op de kwaliteit van leven vergeleken met ALG bij patiënten met LOPD. Het effect van AVA vergeleken met ALG op de kwaliteit van leven is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit] bij patiënten met IOPD.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

##### Oordeel EMA

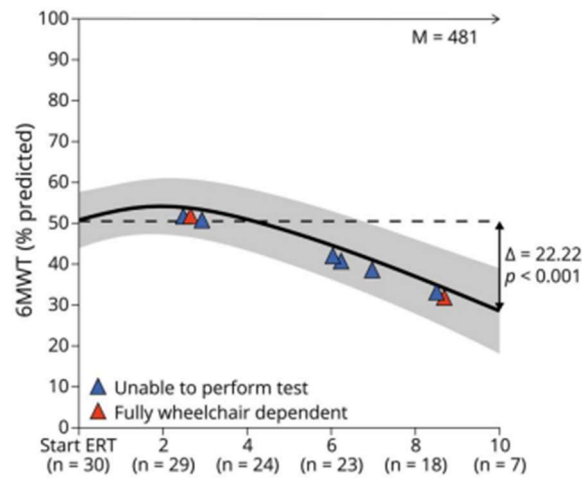
Het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency; EMA*) heeft geconcludeerd dat AVA **niet** kan worden gezien als nieuwe actieve substantie (*new active substance*) is. Er bestaat onvoldoende bewijs dat er significante verschillen bestaan tussen AVA en ALG met betrekking tot de veiligheid en/of effectiviteit. AVA heeft daarom geen weesgeneesmiddelenstatus gekregen <sup>[5, 22]</sup>.

##### Registratiestudie ALG

Het is opvallend dat patiënten die met ALG behandeld werden in de COMET studie zeer beperkte verbeteringen ervaarden ten aanzien van hun FVC% en 6MWT. In de gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, fase-3, registratiestudie van ALG bij patiënten met LOPD (LOTS studie) werden namelijk grotere effecten waargenomen. Na 78 weken was de gemiddelde toename op de 6MWT +25,13 m (95% BI: 10,7 - 40,19) in de ALG-groep ten opzichte van -2,99 m (95% BI: -24,16 - 18,18) in de placebogroep. Het gemiddelde verschil op de FVC% (van voorspeld) was 1,20% (95% BI: -0,16 - 2,57) in de ALG-groep ten opzichte van -2,20% (95% BI: -4,12 - -0,28) in de placebogroep <sup>[13]</sup>. Het verschil in effect van ALG in de COMET studie ten opzichte van de LOTS studie zou onder andere verklaard kunnen worden door een verschil in baselinekarakteristieken. Geïnccludeerde patiënten in de LOTS studie waren er gemiddeld slechter aan toe (o.a. lage FVC% en 6MWT scores bij baseline) en moesten langer wachten vanaf het moment van diagnose tot moment van behandeling dan patiënten in de COMET studie (mediaan 7,50 jaar vs 0,65 jaar). Verder zou kunnen meespelen dat de studies zijn uitgevoerd in andere tijdsperiodes en dat er verschillen bestaan in studieopzet <sup>[5, 13]</sup>.

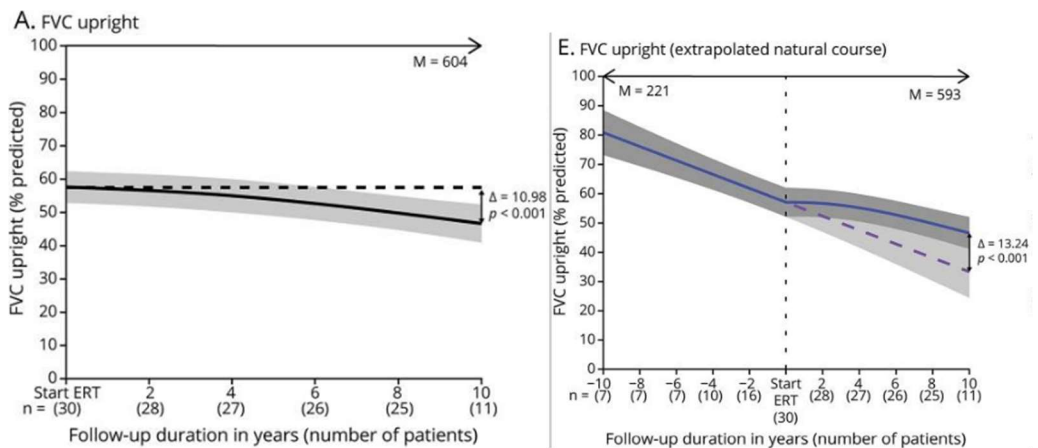
##### Lange termijn effecten bij LOPD

In 2019 zijn de resultaten van een prospectieve, multicenter, cohortstudie met LOPD patiënten uit Nederland en Frankrijk gepubliceerd. In de studie werden 30 patiënten gevolgd die tijdens de fase 3 LOTS studie of de open-label extensiestudie daarvan zijn gestart met ALG tussen 2005 en 2008. De mediane follow-up duur gedurende de behandeling met ALG was 9,8 jaar (interkwartielrange (IQR): 8,3-10,2 jaar). Bij start van de behandeling met ALG was de mediane 6MWT-score 49% (IQR: 41%-62%) van de voorspelde waarde. De eerste drie jaar verbeterde deze gemiddelde score gedurende de behandeling met ALG, maar daarna werd er een afname waargenomen. Na 10 jaar behandelen met ALG was de gemiddelde 6MWT-score afgenomen met 22,2% vanaf baseline (figuur 1). Bij de start van de behandeling waren er 7 patiënten (23%) partieel of volledig rolstoelafhankelijk en aan het einde van de studieperiode waren dit 13 patiënten (43%). Het is niet bekend hoe het verloop van de 6MWT-score over de periode van 10 jaar zou zijn zonder behandeling met ALG bij deze patiënten <sup>[23]</sup>.



*Figuur 1: Resultaten van de 6 minuten looptest (6MWT) van 30 patiënten die langdurig (mediaan 9,8 jaar) zijn behandeld met alglucosidase alfa (ALG). Het 95% betrouwbaarheidsinterval is weergegeven in het lichtgrijs [23].*

Bij de start van de behandeling met ALG was de mediane FVC%-score 54% (IQR: 47%-68%) van de voorspelde waarde. Deze score bleef stabiel gedurende de eerste vijf jaar behandeling met ALG, maar daarna werd een afname waargenomen. Na 10 jaar behandeling met ALG was de mediane FVC%-score afgenomen naar ongeveer 43% (figuur 2; links). Bij de start van de behandeling waren er 7 patiënten (23%) die non-invasieve ventilatie nodig hadden en aan het einde van de studieperiode waren dit 24 patiënten (80%). Na 10 jaar behandeling met ALG was de FVC%-score van de LOPD patiënten uit de studie wel significant hoger (+13,24% punten) ten opzichte van het geëxtrapoleerde natuurlijk beloop van deze patiënten (figuur 2; rechts). In de publicatie van de studie wordt beschreven dat de aanwezigheid van antilichamen tegen ALG een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor de individuele verschillen respons op ALG [23]. Uit een recente publicatie van Ditters et al. (2023) blijkt echter dat ALG-antilichamen over het algemeen geen effect hebben op het behandelresultaat van ALG bij LOPD [24]. Tot slot beschrijven de auteurs dat het toedienen van hogere doseringen bij LOPD patiënten niet wordt gedaan vanwege de hoge kosten, maar dat een te lage dosering een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor de afname in effect die wordt waargenomen [23].



*Figuur 2: Resultaten van de FVC%-score van 30 patiënten die langdurig (mediaan 9,8 jaar) zijn behandeld met alglucosidase alfa (ALG). De linker afbeelding geeft het verschil ten opzichte van de baselinescore weer en de rechter afbeelding geeft het verschil ten opzichte van het geëxtrapoleerde natuurlijk beloop weer [23].*

Uit een studie van Van Kooten et al. (2020) blijkt dat er 111 van de in totaal 125 volwassenen met PD werden behandeld met ERT. Bij 24 van de 111 patiënten is behandeling met ERT gestaakt vanwege overlijden (n=14) of vanwege medische/persoonlijke redenen (n=10). Er wordt gerapporteerd dat slechts de behandeling slechts bij 1 patiënt is gestaakt vanwege onvoldoende effectiviteit [25]. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de behandeling inmiddels bij 5 patiënten is gestaakt vanwege onvoldoende effectiviteit (van de 27 stakers in totaal). De resultaten onderschrijven het belang van stopcriteria.

Uit de open-label extensiefase van de COMET studie blijkt dat het effect van AVA aanhoudt gedurende een follow-up periode van 97 weken (data cut van 10 februari 2021). Patiënten die gedurende de dubbelblinde periode van de COMET-studie werden behandeld met ALG en na 49 weken switchten naar AVA, ervoeren verbetering of stabilisatie van de 6MWT-score en/of FVC% na 97 weken [18]. Bij patiënten die gedurende de dubbelblinde periode werden behandeld met AVA en deze behandeling vervolgens continueerden gedurende de open-label extensiefase, werd een stabiel effect op FVC% waargenomen. Ook het effect op de 6MWT-score lijkt redelijk stabiel gedurende de extensiefase; alleen de meting na 97 weken lijkt mogelijk een afname effect op de 6MWT-score te suggereren [18]. Ook in de EPAR van AVA wordt dit beschreven: '*Furthermore recent data (cut-off date 10 February 2021) show a plateau or even a slight decrease in the effect of avalglucosidase alfa in FVC and 6MWT.*' [5] Uit lange termijn data van de open-label extensie fase 1 studie van AVA (NEO-EXT) blijkt dat de FVC%-score gedurende een periode van ongeveer 6 jaar redelijk stabiel bleef. Ook de 6MWT-score bleef gemiddeld gezien redelijk stabiel gedurende follow-up. Enkele patiënten van  $\geq 45$  jaar lieten een afname in 6MWT-score zien gedurende follow-up, maar dit is mogelijk te relateren aan leeftijdsgerelateerde sarcopenie en andere co-morbiditeiten. In de NEO-EXT studie werden slechts 24 LOPD patiënten gevolgd [26].

Uit de lange termijn *real world data* lijkt het effect van ALG bij patiënten met LOPD na een aantal jaren lijkt af te nemen (maximale follow-up: ongeveer 10 jaar), alhoewel er grote verschillen tussen patiënten bestaan in de klinische praktijk. De lange termijn resultaten van AVA lijken op een redelijk stabiel effect te wijzen gedurende enkele jaren follow-up in de open-label extensiestudie. Echter, dit is gebaseerd op minder data en data met een kortere follow-up dan voor ALG (maximale follow-up: ongeveer 6 jaar). Er kan dus geen harde uitspraak worden gedaan over specifieke verschillen in effect tussen AVA en ALG op de langere termijn. Het is daarom van belang om de bestaande stop-criteria te handhaven en *real-world data* over de effectiviteit (6MWT en FVC%) en veiligheid van zowel AVA als ALG te blijven verzamelen in het Pompe Register.

#### Lange termijn effecten en doseringen bij IOPD

Er zijn verschillende onderzoeken naar de lange termijn effecten van ALG bij IOPD patiënten met een maximale follow-up die varieert van 3 tot 13,6 jaren. De overleving van patiënten uit deze onderzoeken varieert van 56% tot 66% en de ventilatievrij overleving varieert van 29% tot 50%. 25% tot 44% van de patiënten kon uiteindelijk lopen [11, 21, 27-31]. Uit twee recente onderzoeken (2020) blijkt echter dat een hoge dosering van 40 mg/kg/week ALG gunstigere effecten op de lange termijn teweeg brengt (o.a. op overleving, motorisch en respiratoir functioneren) ten opzichte van de 20 mg/kg (om de twee weken) dosering bij patiënten met IOPD [11, 32]. Uit het observationele onderzoek van Ditters et al. blijkt dat er na een mediane follow-up van 60,1 maanden (SD 57,3) 16 van de 18 IOPD patiënten (89%) nog in leven waren die behandeld werden met een hogere dosering (40 mg/kg/week) ten opzichte van 16 van de 31 IOPD patiënten (52%) die een



standaard dosering ontvingen (20 mg/kg/2 weken) <sup>[32]</sup>. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in het observationele onderzoek van Poelman et al. <sup>[11]</sup>. Daarom worden IOPD patiënten in de Nederlandse praktijk standaard behandeld met de hogere dosering ALG. Voor LOPD patiënten geldt dit overigens niet. In de EPAR van AVA staat beschreven dat er vooralsnog onvoldoende bewijs bestaat dat IOPD patiënten standaard met een hoge dosering AVA behandeld zouden moeten worden <sup>[5]</sup>. Echter, de beroepsgroep heeft aangegeven ook AVA te willen toedienen in een dosering van 40 mg/kg/week bij IOPD patiënten in de Nederlandse praktijk.

Verder loopt er nog een open-label, enkelarmige, fase-3 BABY-COMET studie die meer informatie zal geven over het effect van AVA bij ongeveer 16 behandelnaïeve IOPD patiënten <6 maanden. De eerste resultaten van deze studie (*primary completion date*) worden eind 2024 verwacht <sup>[33]</sup>. De EMA heeft geconcludeerd dat het acceptabel is dat deze data post-marktauthorisatie worden ingediend <sup>[5]</sup>.

### 3.4 Ongunstige effecten

De vaakst gemelde geneesmiddelenbijwerkingen bij AVA waren pruritus, huiduitslag, hoofdpijn, urticaria, vermoedheid, nausea en koude rillingen. Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 43,5% van de patiënten, anafylaxie bij 1,4% en infusiegerelateerde reacties (IAR's) bij 26,1% van de patiënten. Bijwerkingen die ervoor zorgden dat patiënten de behandeling met AVA staakten, zijn ademnood, ongemak op de borst, duizeligheid, hoesten, nausea, overmatig blozen, oculaire hyperemie en erytheem <sup>[1]</sup>.

Bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen bij behandeling met ALG, waren infusiegerelateerde bijwerkingen, zowel bij LOPD als IOPD patiënten. Het merendeel van de bijwerkingen was niet ernstig, mild tot matig van aard en ging spontaan weer over <sup>[10]</sup>.

Tabel 2: Ongunstige effecten van AVA vergeleken met ALG bij patiënten met PD.

	Systeem/orgaanklasse	AVA <sup>[1]</sup>	ALG <sup>[10]</sup>
<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	
	Hartaandoeningen		Tachycardie
	Bloedvataandoeningen		Blozen
	Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen		Tachypneu, hoesten
	Maagdarmsstelselaandoeningen		Braken
	Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, huiduitslag
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie
	Onderzoeken		Afname van de Zuurstofsaturatie

<b>Vaak</b> ( $\geq$ 1/100, < 1/10)	Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Overgevoeligheid
	Psychische aandoeningen		Agitatie
	Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid en tremor	Duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn, tremor
	Hartaandoeningen		Cyanose
	Oogaandoeningen	Oculaire hyperemie	
	Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Hypertensie, blozen, bleekheid
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest, dyspneu	Beklemd gevoel in de keel
	Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea, diarree, braken, lipzwellling, gezwollen tong	Kokhalzen , misselijkheid, diarree, braken
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, huiduitslag, urticaria, erytheem, palmair erytheem	Erytheem, maculaire/papulaire huiduitslag, pruritus, urticaria, hyperhidrosis
	Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen, myalgie	Spierspasmen, spiertrekkingen, myalgie
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, koude rillingen, ongemak op de borst, pijn, influenza-achtige ziekte, pijn op de infusieplaats	Prikkelbaarheid, koude rillingen, pyrexie, onaangenaam gevoel op de borst, perifeer oedeem, plaatselijke zwelling, vermoeidheid, warm gevoel
	Onderzoeken	Bloeddruk verhoogd, zuurstofsaturatie verlaagd	Verhoogde hartfrequentie/bloeddruk/ lichaamstemperatuur
<b>Ernstig</b>		Koude rillingen, hoofdpijn, dyspnoe, ademnood, nausea, huidverkleuring, ongemak op de borst, pyrexie, bloeddrukverhoging, lichaamstemperatuursverhoging, hartfrequentieverhoging en zuurstofsaturatieverlaging	Urticaria, rhonchi, tachycardie, verlaagde zuurstofsaturatie, bronchospasmen, tachypneu, periorbitaal oedeem, hypertensie, angio-oedeem, onaangenaam gevoel op de borst, beklemd gevoel in de keel, niet-cardiale pijn op de borst en supraventriculaire tachycardie

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten  
(*serious treatment-emergent adverse events potentially related to treatment*)

**LOPD**

Uit de resultaten van de COMET studie blijkt dat 2,0% (1/51) van de patiënten in de AVA-groep en 6,1% (3/49) van de patiënten in de ALG-groep een ernstig ongunstig

interventiegerelateerd effect ervaarde. Dit resulteert in een door het Zorginstituut berekende RR van 0,32 (95% BI: 0,03-2,98) [20]. Er is sprake van onzekerheid over de grootte van het effect, omdat er zeer weinig events in beide behandelarmen zijn waardoor er geen sprake is van een *optimal information size*. Een aantal events méér of minder in een behandelarm, zou het relatieve risico namelijk aanzienlijk veranderen (onnauwkeurigheid).

### **IOPD**

Uit de resultaten van de MINI-COMET studie blijkt dat geen van de zes patiënten in de AVA-groep geen van de vijf patiënten in de ALG-groep een ernstig ongunstig interventiegerelateerd effect ervaarde [16]. De RR is daarom niet te berekenen vanwege het gebrek aan events. Ook is hierbij sprake van onzekerheid vanwege een zeer ernstig risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid, in verband met de eerder genoemde redenen.

#### Gradeconclusie:

Mede door het brede betrouwbaarheidsinterval is het onduidelijk [bewijs van lage kwaliteit] of AVA resulteert in een klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten ten opzichte van ALG bij patiënten met LOPD. Het effect van AVA vergeleken met ALG op de incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit] bij patiënten met IOPD.

#### Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

### **LOPD**

Uit de resultaten van de COMET studie blijkt dat geen (0/51) van de patiënten in de AVA-groep (0/51) en 8,2% (4/49) van de patiënten in de ALG-groep de behandeling staakte vanwege een ongunstig *treatment emergent* effect [20]. Vanwege een gebrek aan events in de AVA-arm is het niet mogelijk om een RR te berekenen. Ook hierbij is sprake van onzekerheid over het effect, omdat er zeer weinig events in beide behandelarmen zijn waardoor er geen sprake is van een *optimal information size*. Een aantal events méér of minder in een behandelarm, zou het relatieve risico namelijk aanzienlijk veranderen (onnauwkeurigheid).

### **IOPD**

Uit de resultaten van de MINI-COMET studie blijkt dat geen (0/6) van de patiënten in de AVA-groep en geen (0/5) van de patiënten in de ALG-groep de behandeling staakte vanwege een ongunstig *treatment emergent* effect [16]. De RR is niet te berekenen vanwege het gebrek aan events in beide behandelarmen. Ook is hierbij sprake van onzekerheid vanwege een zeer ernstig risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid, in verband met de eerder genoemde redenen.

#### Gradeconclusie:

Het is onduidelijk [bewijs van lage kwaliteit] of AVA resulteert in een klinisch relevant effect op de incidentie stakers vanwege ongunstige interventiegerelateerde effecten ten opzichte van ALG bij patiënten met LOPD. Het effect van AVA vergeleken met ALG op de incidentie stakers vanwege ongunstige interventiegerelateerde effecten is zeer onzeker [bewijs van zeer lage kwaliteit] bij patiënten met IOPD.

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

Uit de open-label extensiefase van de COMET studie blijkt dat er in totaal 6,3% (6/95) van de LOPD patiënten een interventiegerelateerd ernstige ongunstige effect (*serious treatment-emergent adverse events potentially related to treatment*) ervaarden gedurende behandeling met AVA. Van de 6 patiënten waren er 4

patiënten die gedurende de dubbelblinde periode werden behandeld met AVA en deze behandeling vervolgens continueerden (tot 97 weken) en 2 patiënten die na de dubbelblinde periode van de COMET-studie (49 weken) switchten van behandeling met ALG naar AVA. In totaal staakte 5,3% (5/95) van de patiënten de behandeling met AVA vanwege een ongunstig *treatment emergent* effect. Van de 5 patiënten waren er 2 patiënten die behandeling met AVA hadden gecontinueerd na de dubbelblinde periode en 3 patiënten die waren geswitcht van ALG naar AVA [18].

Uit lange termijn data van de open-label extensie fase 1 studie (NEO-EXT) van AVA bij patiënten met LOPD blijkt dat de meest gemelde interventiegerelateerde ongunstige effecten (*treatment-related adverse events*) vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en uitslag waren (bij 3 van de 24 patiënten) gedurende een follow-up van maximaal 6,5 jaar. Duizeligheid, dyspneu, erytheem, hypertensie, myalgie, spierspasmen en jeuk kwamen bij 2 van de 24 patiënten voor. Gedurende de gehele follow-up traden er geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (*treatment-related serious adverse events*) op [26].

De EMA heeft geconcludeerd dat er geen harde conclusies kunnen worden getrokken over een verschil in veiligheidsprofiel van AVA ten opzichte van ALG. Een verschil in glycosyleringsprofiel van AVA en ALG zou kunnen leiden tot een verschil in productie van antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies; ADAs*) [5]. Uit de COMET studie blijkt dat er minder patiënten in de AVA-groep hoge ADA-spiegels hadden (>12.800) en ook minder infusiegerelateerde reacties ervaarden ten opzichte van de ALG-groep (20% vs 33% en 26% vs 33%, respectievelijk) [20]. De verschillen zijn dus beperkt. Daarnaast is er een gebrek aan data over een verschil in immunogeniciteit tussen AVA en ALG bij behandelnaïeve IOPD patiënten.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met AVA en ALG is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met AVA vergeleken met ALG

	AVA	ALG
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van AVA en ALG [10, 1]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

#### *Specifieke groepen*

De veiligheid en werkzaamheid van AVA bij kinderen van 6 maanden en jonger zijn nog niet vastgesteld<sup>[1]</sup>. ALG kan worden toegepast bij alle leeftijden [10].

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij gebruik van zowel AVA als ALG worden overgevoeligheidsreacties,

infusiegerelateerde reacties en vorming van antilichamen gemeld [1, 10].

Bij toediening met AVA wordt specifiek gemeld dat voorzichtigheid is geboden aan patiënten die vatbaar zijn voor volumeoverbelasting, met acute onderliggende ademhalingsziekte of een verminderde hart- en/of ademhalingsfunctie bij wie vochtbeperking is geïndiceerd. Deze patiënten kunnen namelijk risico lopen op ernstige exacerbatie van hun hart- of ademhalingsstatus tijdens de infusie. Daarnaast wordt in de SmPC van AVA gemeld dat hartaritmie (o.a. ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie en bradycardie) met als gevolg hartstilstand of overlijden, of waarvoor hartreanimatie of defibrillatie nodig is, in verband gebracht met het gebruik van algemene anesthesie bij IOPD-patiënten met harthypertrofie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van algemene anesthesie voor het plaatsen van een centraal veneuze katheter of voor andere chirurgische verrichtingen bij patiënten met IOPD met harthypertrofie [1].

Bij gebruik van ALG zijn ernstige huidreacties, mogelijk immuungemedieerd, gerapporteerd, waaronder ulceratieve en necrotiserende huidlaesies. Daarom dienen patiënten zorgvuldig te worden geobserveerd op klachten en symptomen van systemische immuungemedieerde reacties met betrekking tot de huid en andere organen tijdens het gebruik van ALG [10].

### 3.7

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van AVA en ALG is weergegeven in tabel 4. Er bestaan geen verschillen in gebruiksgemak tussen AVA en ALG.

Tabel 4: Gebruiksgemak van AVA en ALG.

	AVA	ALG
Toedieningswijze	Intraveneus	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	1x per 2 weken	1x per 2 weken

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

AVA is, net als ALG, geregistreerd voor PD. De registratiehouder claimt een gelijke waarde van AVA ten opzichte van ALG bij de gehele geregistreerde indicatie. De effectiviteit en veiligheid wordt onderbouwd door de resultaten van de COMET studie bij patiënten met LOPD en van de MINI-COMET studie bij patiënten met IOPD.

#### LOPD

De COMET studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3 studie waarin AVA direct is vergeleken met ALG bij ERT-naïeve patiënten met LOPD. Uit de resultaten blijkt dat AVA ten minste gelijkwaardig is aan ALG in het effect op respiratoir functioneren (gemeten met FVC%) en motorisch functioneren (gemeten met 6MWT) bij patiënten met LOPD. AVA heeft geen statistisch significant effect op de kwaliteit van leven vergeleken met ALG bij patiënten met LOPD.

Uit de lange termijn data lijkt het effect van ALG bij patiënten met LOPD na een aantal jaren af te nemen, alhoewel er grote verschillen tussen patiënten bestaan in de klinische praktijk. De lange termijn resultaten van AVA lijken op een redelijk stabiel effect te wijzen gedurende enkele jaren follow-up. Echter, dit is gebaseerd op minder data en data met een kortere follow-up dan voor ALG. Er kan dus geen uitspraak worden gedaan over specifieke verschillen in effect tussen AVA en ALG op de langere termijn. Het is daarom van belang om de bestaande stop-criteria te handhaven en data te verzamelen in het Pompe Register.

Het is onduidelijk of er klinisch relevante verschillen tussen AVA en ALG zijn met betrekking tot de ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten en het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten bij patiënten LOPD. Hierover bestaat onzekerheid vanwege het lage aantal patiënten en lage aantal events in de COMET studie. Uit lange termijn data van de NEO-EXT en COMET- extensiestudies blijkt in ieder geval dat het aantal ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten en het aantal stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten laag is bij langdurige behandeling met AVA.

#### IOPD

De MINI-COMET studie is een open-label, fase-2, dosisescalatiestudie waarin IOPD patiënten werden behandeld met AVA die onvoldoende/niet meer reageerden op ALG. De gegevens van AVA bij patiënten met IOPD zijn zeer beperkt en zijn van zeer lage kwaliteit. Vanwege de studieopzet en het zeer lage aantal patiënten in de MINI-COMET studie, kunnen er lastig conclusies worden getrokken over de gunstige en ongunstige effecten van AVA bij deze populatie. Ook zijn er geen gegevens beschikbaar van het effect van AVA bij IOPD patiënten die nog niet eerder met ALG zijn behandeld, aangezien er alleen patiënten zijn geïnccludeerd in de MINI-COMET studie die onvoldoende reageerden op ALG. Echter, omdat de pathofysiologie van IOPD en LOPD vergelijkbaar zijn en het werkingsmechanisme en farmacokinetische profiel van enzymvervangende therapie consistent is over het gehele ziektebeeld, is het aannemelijk dat de effectiviteit van AVA ook vergelijkbaar is met die van ALG bij IOPD patiënten. De lopende, open-label, enkelarmige, fase-3 BABY-COMET studie zal meer informatie geven over het effect van AVA bij behandelnaïeve IOPD patiënten <1 jaar. De eerste resultaten van deze studie (*primary completion date*) worden eind 2024 verwacht.

Uit twee prospectieve studies blijkt dat IOPD patiënten meer baat hebben bij een hoge dosering (40 mg/kg/week) ALG vergeleken met een lage dosering (20 mg/kg om de twee weken) ALG. Het is nog onduidelijk of dit ook geldt voor AVA. De beroepsgroep heeft echter aangegeven deze hoge dosering van 40 mg/kg/week ook te willen hanteren voor AVA bij behandeling van IOPD patiënten.

Verder is het zeer onzeker of er klinisch relevante verschillen tussen AVA en ALG zijn met betrekking tot de ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten en het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten bij IOPD patiënten. Hierover bestaat onzekerheid vanwege het zeer lage aantal patiënten en het ontbreken van events in de MINI-COMET studie. De resultaten van de BABY-COMET studie zullen waarschijnlijk ook meer informatie geven over de veiligheid van AVA bij IOPD patiënten.

#### 4.2

##### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat AVA bij PD (bij zowel IOPD als LOPD) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. AVA heeft daarbij een gelijke waarde vergeleken met ALG.

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Nvt.

### 5.2 Nieuw advies

*Er zijn geen klinisch relevante verschillen aangetoond tussen avalglucosidase alfa en alglucosidase alfa, welke beide als enzymvervangende therapie kunnen worden toegepast bij de ziekte van Pompe. Voor evidence-based aanbevelingen met betrekking tot het voorschrijven van alglucosidase alfa bij volwassenen met de ziekte van Pompe, raadpleeg de Europese richtlijnen voor start/stop behandeling met enzymtherapie (van der Ploeg et al., Eur J Neurol 2017). Dezelfde aanbevelingen kunnen ook gelden voor avalglucosidase alfa.*





## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juni 2023 met de volgende zoektermen:

(avalglucosidase OR nexviadyme) AND (alglucosidase OR myozyme) AND pompe

De zoekstrategie resulteerde in 15 referenties, waarvan 7 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. Hieronder vallen de COMET-studie <sup>[18]</sup> inclusief open-label extensie <sup>[18]</sup>, de MINI-COMET-studie <sup>[16]</sup>, de SmPC van AVA <sup>[1]</sup> en ALG <sup>[10]</sup> en de EPAR van AVA <sup>[5]</sup> en ALG <sup>[19]</sup>.



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<b>COMET studie</b> Diaz-Manera, 2021 <sup>[20]</sup>  Open-label extensiefase: Kishnani, 2023 <sup>[18]</sup>	Gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, fase 3 studie  49 weken + OLE	N=100  AVA: N= 51 ALG: N=49	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LOPD diagnose</li> <li>• ≥3 jaar</li> <li>• Behandelnaïef</li> <li>• FVC% 30-85% van voorspeld</li> <li>• 6MWT ≥40m</li> </ul>	AVA 20 mg/kg om de 2 weken versus ALG 20 mg/kg om de 2 weken	Primair: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΔFVC% van voorspeld</li> </ul> Secundair: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6MWT</li> <li>• MIP</li> <li>• MEP</li> <li>• HHD</li> <li>• QMFT</li> <li>• GMFM-88</li> <li>• SF-12-PCS/MCS</li> </ul>
<b>Mini-COMET studie</b> Kishnani, 2023 <sup>[16]</sup>	Open-label, fase-2, multicenter, dosisescalatiestudie  6 maanden + OLE	N=22  Cohort 1 – AVA: N=6 Cohort 2 – AVA: N=5 Cohort 3 – AVA: N=5 – ALG: N=6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IOPD diagnose</li> <li>• &lt;18 jaar</li> <li>• Cardiomyopathie</li> <li>• ≥6 maanden stabiel op ALG</li> <li>• Cohort 1+2: clinical decline in ≥1 of respiratory function, motor skills, and/or cardiac parameters related to IOPD and not to intercurrent illness</li> <li>• Cohort 3: suboptimale klinische respons documented evidence of clinical decline in ≥1 of respiratory function, motor skills, and/or cardiac parameters related to IOPD and not to intercurrent illness</li> </ul>	Cohort 1: AVA 20 mg/kg om de 2 weken Cohort 2: AVA 40 mg/kg om de 2 weken Cohort 3: AVA 40 mg/kg om de 2 weken versus ALG 20-40 mg/kg om de 2 weken	Primair: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veiligheid</li> <li>• Verdraagzaamheid</li> </ul> Secundair: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmacokinetiek</li> <li>• GMFM-88</li> <li>• QMFT</li> <li>• Pompe-PEDI</li> <li>• Echocardiografie</li> <li>• Ooglidpositie</li> <li>• CK +hex4</li> </ul>

CK: creatine kinase. Hex4: urinary hexose tetrasaccharide. GMFM-88: Gross Motor Function Measure-88. QMFT: Quick Motor Function Test. Pompe-PEDI: Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory. 6MWT: 6-minute walk test. MEP: maximum expiratory pressure. MIP: maximum inspiratory pressure. HHD: hand-held dynamometry. SF-12-PCS/MCS: short-form-12 health survey – physical/mental component summary. FVC: forced vital capacity



### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
NEO1 studie <sup>[34]</sup>	Fase-1 dosisescalatie studie met AVA bij patiënten met LOPD (5/10/20 mg/kg gedurende 24 weken). Omdat het een dosisescalatiestudie betreft waarin zeer weinig patiënten zijn geïncludeerd, geeft dit geen informatie over de relatieve effectiviteit/veiligheid van AVA ten opzichte van ALG.
NEO-EXT studie <sup>[26]</sup>	Fase-2 open-label extensiestudie van NEO-1. N=3. 20 mg/kg om de twee weken. Omdat het een open-label extensiestudie betreft, geeft dit geen informatie over de relatieve effectiviteit/veiligheid van AVA ten opzichte van ALG. De belangrijkste resultaten uit de studie worden wel kort genoemd als ondersteunend bewijs in de 'overige overwegingen'.



## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>[1]</sup>	2023	Samenvatting van de productkenmerken avalglucosidase alfa (AVA)
EMA / CBG <sup>[5]</sup>	2022	European Public Assessment Report (EPAR) avalglucosidase alfa (AVA)
EMA / CBG <sup>[19]</sup>	2010	European Public Assessment Report (EPAR) aglucosidase alfa (ALG)
EMA/ CBG <sup>[10]</sup>	2023	Samenvatting van de productkenmerken alglucosidase alfa (ALG)
Van der Ploeg et al. <sup>[9]</sup>	2017	European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience





## Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	COMET <sup>[20]</sup>		Mini-COMET <sup>[16]</sup>				
	AVA N=51	ALG N=49	Cohort 1 AVA: N=6 20 mg/kg om de 2 weken		Cohort 2 AVA: N=5 40 mg/kg om de 2 weken	Cohort 3 AVA: N=5 40 mg/kg om de 2 weken ALG: N=6 20-40 mg/kg om de 2 weken	
Leeftijd (jaren)							
Gemiddelde (SD)	46,0 (14,5)	50,3 (13,7)	7,6 (3,4)		8,1 (4,1)	6,9 (2,7)	4,7 (3,2)
Mediaan (range)	Nb (16-78)	Nb (20-78)	8,2 (2-11)		9,8 (1-12)	8,0 (4-10)	3,6 (1-10)
<18	1 (2%)	0					
18-44	23 (45%)	19 (39%)					
≥45	27 (53%)	30 (61%)					
Geslacht							
Man	25 (53%)	25 (51%)	5 (83%)		3 (60%)	2 (40%)	2 (33%)
Vrouw	24 (47%)	24 (49%)					
Ras							
Aziatisch	3 (6%)	0	3 (50%)		3 (60%)	2 (40%)	0
Zwart/Afro-Amerikaans	1 (2%)	2 (4%)	0		0	0	2 (33%)
Wit	47 (92%)	47 (96%)	3 (50%)		2 (40%)	3 (60%)	4 (67%)
Regio							
Europa	31 (61%)	21 (43%)	Frankrijk	2 (33%)	1 (20%)	0	1 (17%)
Noord-Amerika	14 (28%)	20 (41%)	Japan	1 (17%)	1 (20%)	0	0
Latijns-Amerika	2 (4%)	7 (14%)	Taiwan	2 (33%)	2 (40%)	1 (20%)	0
Azië-Pacifisch	4 (8%)	1 (2%)	UK	0	0	1 (20%)	1 (17%)
			US	1 (17%)	1 (20%)	3 (60%)	4 (67%)
Leeftijd bij start symptomen PD	<i>in jaren</i>	<i>in jaren</i>	<i>in maanden</i>		<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>
Gemiddelde	32,9 (16,6)	37,7 (15,7)	1,23 (1,70)		3,33 (2,93)	0,18 (0,41)	1,79 (1,72)
Mediaan (range)	NB (3,8-66,3)	NB (6,1-73,2)	0,34 (0,0-4,4)		4,40 (0,1-6,5)	0,0 (0,0-0,9)	1,79 (0,0-3,7)
Tijd vanaf eerste symptomen tot eerste infusie van <i>study drug</i>	<i>in jaren</i>	<i>in jaren</i>	<i>in maanden</i>		<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>
Gemiddelde (SD)	13,36 (10,98)	12,65 (10,08)	1,65 (1,35)		2,02 (2,17)	1,94 (2,27)	4,46 (5,73)

Mediaan (range)	NB (0,88-58,24)	NB (0,42-38,20)	1,54 (0,2-3,5)	0,69 (0,3-4,8)	1,05 (0,2-5,7)	2,64 (0,5-15,7)
Leeftijd bij diagnose PD	<i>in jaren</i>	<i>in jaren</i>	<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>
Gemiddelde (SD)	44,7 (14,7)	48,2 (14,6)	1,93 (2,07)	4,29 (3,75)	1,54 (1,49)	5,12 (5,46)
Mediaan (range)	NB (10,8-77,7)	NB (17,1-76,7)	1,10 (0,3-5,5)	4,47 (0,3-8,7)	1,84 (0,0-3,5)	3,45 (0,3-15,9)
Tijd vanaf diagnose PD tot eerste infusie van <i>study drug</i>	<i>in jaren</i>	<i>in jaren</i>	<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>	<i>in maanden</i>
Gemiddelde (SD)	1,30 (2,67)	2,21 (4,9)				
Range	0,04-12,93	0,03-27,37				
Upright FVC, % van voorspeld						
Gemiddelde	62,5 (14,4)	61,6 (12,4)				
Range	31,2-84,8	39,3-84,5				
6MWT, m			N=4	N=3	N=3	N=3
Gemiddelde (SD)	399,3 (110,9)	378,1 (116,2)	247,40 (111,63)	395 (71,21)	340,20 (76,66)	215,33 (36,56)
Mediaan (range)	NB (118,0-630,0)	NB (138,0-592,0)	259,50 (105,8-364,7)	420,00 (315,8-452,0)	370,00 (253,0-397,6)	213,00 (180,0-253,0)
6MWT, % van voorspeld			NB	NB	NB	NB
Gemiddelde (SD)	57,3 (15,0)	55,3 (16,6)				
Range	18,5-85,9	22,6-101,9				
Upright MIP, % van voorspeld			NB	NB	NB	NB
Gemiddelde (SD)	51,74 (24,85)	52,71 (23,47)				
Range	9,0-116,5	17,7-106,5				
Upright MEP, % van voorspeld			NB	NB	NB	NB
Gemiddelde (SD)	59,17 (21,60)	70,21 (27,32)				
Range	28,7-117,9	19,7-136,2				
SF-12 (PCS)-score			NB	NB	NB	NB
Gemiddelde (SD)	35,95 (7,82)	36,76 (9,40)				
Range	17,75-55,85	16,30-57,30				
SF-12 (MCS)-score			NB	NB	NB	NB
Gemiddelde (SD)	48,31 (10,11)	50,58 (8,69)				
Range	24,21-70,82	30,39-64,98				
PedsQL- Totale Score	NB	NB				
Gemiddelde (SD)			67,18 (12,93)	66,03 (16,56)	56,68 (15,35)	56,43 (10,46)

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
COMET (Diaz-Manera, 2021)	+	+	+	+	+	+	+
MINI-COMET (Kishnani, 2023)	+	-	-	-	-	+	+

### Toelichting

Bij de MINI-COMET bestaat er een zeer hoog risico op bias, aangezien er geen sprake was van blinding. Daarnaast werden patiënten sequentieel geïnccludeerd, wat inhoudt dat patiënten met een snel verslechterende conditie als eerst werden geïnccludeerd. Dit zorgt voor verschillen in baselinekarakteristieken. Verder is de studie niet opgezet/gepouwd om een effect op effectiviteitsparameters aan te tonen. Bij verschillende uitkomsten is er daarnaast sprake van missende data.



## Bijlage 7: GRADE evidence profielen

## Directe vergelijking van AVA versus ALG bij patiënten met LOPD: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie	
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	AVA	ALG	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)			
<b>Respiratoir functioneren gemeten met de FVC (MID: 2%; follow up: 49 weken)</b>													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	niet ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	51	49	-	LSMD <b>2.43%</b> (-0.13% tot +4.99%)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL	
<b>Motorisch functioneren gemeten met de 6MWT (MID: 30 meter; follow up: 49 weken)</b>													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	51	49	-	LSMD <b>30.01 m</b> (+1.33 tot +58.69m)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL	
<b>Kwaliteit van leven (MID: niet vastgesteld; follow up: 49 weken)</b>													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	niet te bepalen <sup>c</sup>	niet gevonden	<b>SF-12-PCS score</b> AVA: +2,37 (SE 0,99) ALG: +1,60 (SE 1,07) Verschil: 0,77 (95% BI: -2,13 tot +3,67)			<b>SF-12 MCS score</b> AVA: +2,88 (SE 1,32) ALG: +0,76 (1,32) Verschil: 2,12 (95% BI: -1,46 tot +5,69)		⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL

## Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up: 49 weken)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	AVA	ALG	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	1/51 (2.0%)	3/49 (6.1%)	<b>RR 0.32*</b> (0.03 tot 2.98)	42 minder per 1.000 (van 59 minder tot 121 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

**Incidentie stakers vanwege ongunstige effecten (follow up: 49 weken)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	zeer ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	0/51 (0.0%)	4/49 (8.2%)	niet te berekenen	73 minder per 1.000 (van 81 minder tot 76 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	--------------	---------------------------	---------------	-------------	-------------	-------------------	---	--------------	----------

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **LSMD:** Least-squares mean difference; **MID:** *minimal important difference*; **RR\*:** Risk ratio; deze is door het Zorginstituut berekend.

Uitleg

- Er wordt getoetst op non-inferioriteit (i.e. gelijke waarde claim): er is geen sprake van onnauwkeurigheid, aangezien de linker grens van het betrouwbaarheidsinterval boven de klinische relevantiegrens van -2% ligt. De studie was *gepowered* (80%) om non-inferioriteit aan te tonen op basis van een non-inferioriteitsmarge van 1,1%. De gekozen non-inferioriteitsmarge is strenger dan de klinische relevantiegrens die uit de literatuur blijkt (2%). Daarnaast werden voldoende patiënten geïncludeerd, wat inhoudt dat de *optimal information size* werd behaald. Er is daarom geen sprake van onnauwkeurigheid.
- Er wordt getoetst op non-inferioriteit (i.e. gelijke waarde claim): er is geen sprake van onnauwkeurigheid, aangezien de linker grens van het betrouwbaarheidsinterval boven de klinische relevantiegrens van -30 m ligt.
- Het is onbekend wat de klinische relevantiegrens voor de SF-12-MCS/PCS is. De onnauwkeurigheid kan daarom niet worden bepaald.
- Twee default klinische relevantiegrens (0,75 en 1,25) worden overschreden. Daarnaast zijn er zeer weinig events in beide behandelarmen waardoor er geen sprake is van een *optimal information size*. Een aantal events méér of minder in een behandelarm, verandert het relatieve risico namelijk aanzienlijk. Daarom is er twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
- Er zijn zeer weinig events in beide behandelarmen waardoor er geen sprake is van een *optimal information size*. Een aantal events méér of minder in een behandelarm, verandert het relatieve risico namelijk aanzienlijk. Daarom is er twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

**Directe vergelijking van AVA versus ALG bij patiënten met IOPD: GRADE evidence profile.**

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	AVA	ALG	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Respiratoir functioneren (MID: niet vastgesteld; follow up: 6 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig <sup>a</sup>	nvt	ernstig <sup>b</sup>	niet te bepalen	niet gevonden	Er zijn beperkte data beschikbaar met betrekking tot het respiratoir functioneren, vanwege leeftijdsgelateerde limitaties bij het correct uitvoeren van metingen. Er waren in totaal 5 patiënten die invasief werden geventileerd en dat aantal bleef gelijk gedurende de studieperiode.		⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	-----	----------------------	-----------------	---------------	--	--	-------------------	----------

**Motorisch functioneren: gemeten met de GMFM-88 (MID: 8%), QMFT-TS en Pompe-PEDI (MIDs: onbekend) - (follow up: 6 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig <sup>a</sup>	nvt	ernstig <sup>b</sup>	niet te bepalen	niet gevonden	De gemiddelde GMFM-88 <i>total percent score</i> , QMGFT <i>total score</i> en de Pompe-PEDI <i>functional skills</i> verbeterde enigszins in alle groepen.		⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	-----	----------------------	-----------------	---------------	---	--	-------------------	----------

**Kwaliteit van leven (MID: niet vastgesteld; follow up: 6 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig <sup>a</sup>	nvt	ernstig <sup>b</sup>	niet te bepalen	niet gevonden	Er was een kleine gemiddelde afname van de PedsQL-score in de ALG-groep en kleine gemiddelde een toename in de AVA-groep.		⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	-----	----------------------	-----------------	---------------	---	--	-------------------	----------



Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	AVA	ALG	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up: 6 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig <sup>a</sup>	nvt	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	0/5 (0.0%)	0/6 (0.0%)	niet te berekenen	niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	-----	----------------------	---------------------------	---------------	------------	------------	-------------------	-------------------	-------------------	----------

**Incidentie stakers vanwege ongunstige effecten (follow up: 6 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig <sup>a</sup>	nvt	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	0/5 (0.0%)	0/6 (0.0%)	niet te berekenen	niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	-----	----------------------	---------------------------	---------------	------------	------------	-------------------	-------------------	-------------------	----------

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **LSMD:** Least-squares mean difference; **MID:** *minimal important difference*; **RR:** Risk ratio

Uitleg

- Er bestaat een zeer ernstig risico op bias, aangezien er geen sprake was van blinding. Daarnaast werden patiënten sequentieel geïncludeerd, wat inhoudt dat patiënten met een snel verslechterende conditie als eerst werden geïncludeerd. Dit zorgt voor verschillen in baselinekarakteristieken. Tot slot is de studie niet opgezet/gepowerd om een effect op effectiviteitsparameters aan te tonen.
- Er is sprake van indirect bewijs omdat er alleen patiënten zijn geïncludeerd die onvoldoende (meer) op ALG reageerden. Er zijn geen patiënten geïncludeerd die nog niet eerder met ALG zijn behandeld. Ook zijn geïncludeerde patiënten behandeld met AVA 40 mg/kg om de 2 weken of met ALG 20-40 mg/kg om de 2 weken, terwijl de beroepsgroep heeft aangegeven ALG in een dosering van 40 mg/kg/week te geven aan IOPD patiënten en deze dosering ook te willen hanteren voor AVA. Het doseringsregime in de MINI-COMET studie komt dus niet overeen met de Nederlandse praktijk. Daarnaast is de follow-up duur relatief kort.
- Er zijn geen events in beide behandelarmen waardoor er geen sprake is van een *optimal information size*. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico namelijk aanzienlijk. Daarom is er twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

## Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Nexviadyme®. 2022.
2. College voor zorgverzekeringen (CVZ). Advies alglucosidase alfa (Myozyme®) bij alfa-glucosidase deficiëntie (ziekte van Pompe). 2012.
3. College voor zorgverzekeringen (CVZ). Farmacotherapeutisch rapport alglucosidase- a (Myozyme®) bij de indicatie de ziekte van Pompe. 2006.
4. Zorginstituut Nederland. Monitor weesgeneesmiddelen in de praktijk 2021. 2021.
5. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Nexviadyme®. 2022.
6. Leslie N and Bailey L. Pompe Disease. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al. (eds). Pompe Disease. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., 1993. pagina's.
7. Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, et al. 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 674-8.
8. Milieu. RvVe. Pre- en neonatale screening (PNS): De ziekten die de hielprik opspoor. Geraadpleegd op 2023 via <https://www.pns.nl/hielprik/ziekten-die-hielprik-opspoor>.
9. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 2017; 24: 768-e31.
10. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Myozyme®. 2023.
11. Poelman E, van den Dorpel JJA, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic infantile Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43: 1243-53.
12. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Pombiliti®. 2023.
13. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1396-406.
14. Lachmann R and Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 160.
15. Yuan M, Andrinopoulou ER, Kruijshaar ME, et al. Positive association between physical outcomes and patient-reported outcomes in late-onset Pompe disease: a cross sectional study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 232.
16. Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genet Med* 2023; 25: 100328.
17. Duong T, Kishnani PS, An Haack K, et al. Motor Responses in Pediatric Pompe Disease in the ADVANCE Participant Cohort. *J Neuromuscul Dis* 2022; 9: 713-30.
18. Kishnani PS, Diaz-Manera J, Toscano A, et al. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2023; 80: 558-67.
19. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Myozyme®. 2010.
20. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe

- disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 1012-26.
21. Hahn A and Schänzer A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease. *Ann Transl Med* 2019; 7: 283.
  22. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: Nexviadyme. 2022.
  23. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology* 2019; 93: e1756-e67.
  24. Ditters IAM, van Kooten HA, van der Beek N, et al. Are Anti-rhGAA Antibodies a Determinant of Treatment Outcome in Adults with Late-Onset Pompe Disease? A Systematic Review. *Biomolecules* 2023; 13.
  25. van Kooten HA, Harlaar L, van der Beek N, et al. Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European POMpe Consortium stop criteria. *Neuromuscul Disord* 2020; 30: 59-66.
  26. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, et al. Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. *Neurology* 2022; 99: e536-48.
  27. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68: 99-109.
  28. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009; 66: 329-35.
  29. Broomfield A, Fletcher J, Davison J, et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39: 261-71.
  30. Hahn A, Praetorius S, Karabul N, et al. Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep* 2015; 20: 65-75.
  31. Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, et al. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 32.
  32. Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijshaar ME, et al. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6: 28-37.
  33. ClinicalTrials.gov. Clinical Study for Treatment-naïve IOPD Babies to Evaluate Efficacy and Safety of ERT With Avalglucosidase Alfa (Baby-COMET). Geraadpleegd op 03-08-2023 via.
  34. Pena LDM, Barohn RJ, Byrne BJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: 167-86.



Zorginstituut Nederland

## Budgetimpactanalyse van avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) voor de behandeling van de ziekte van Pompe

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum        12 februari 2024  
Status       Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022026094
Volgnummer	2023022348
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Dr. M. El Alili, Dr. H.A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Sanofi



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—11</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—15</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—17</b>





## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor Avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) voor de behandeling van de ziekte van Pompe.

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer patiënten met de indicatie waarvoor het Zorginstituut een therapeutische gelijke waarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten resulteren in een neutrale budgetimpact, aangezien er uitgegaan wordt van een gelijke waarde. Hierbij wordt rekening gehouden met een kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Nexviadyme® (avalglucosidase alfa, AVA) is geïndiceerd voor lange termijn enzymvervangings therapie (ERT) voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe (acid  $\alpha$ -glucosidase deficientie: PD).<sup>[1]</sup>

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met enzymvervangings therapie (ERT), namelijk alglucosidase alfa (ALG). Dit was de eerste ziektespecifieke behandeling van erfelijke myopathie en is sinds de registratie in 2006 de standaardbehandeling voor PD.

AVA is ontwikkeld als tweede generatie ERT die volgens de EMA niet wordt gekwalificeerd als 'nieuwe actieve substantie' omdat dit middel ten opzichte van ALG onvoldoende heeft aangetoond significant te verschillen op basis van effectiviteit of veiligheid.<sup>[2]</sup> Wegens de geconcludeerde gelijke waarde van AVA ten opzichte van ALG (zie het farmacotherapeutisch rapport), is de voorgestelde plaats van AVA in de behandeling gelijk aan die van ALG op basis van dezelfde start- en stopcriteria. Een deel van de patiënten zal de behandeling met ALG continueren en een deel zal overstappen op AVA.



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

PD is een zeldzame aandoening, waarbij in Nederland jaarlijks één tot twee kinderen onder de leeftijd van ongeveer 1 jaar worden gediagnosticeerd en 5-7 oudere kinderen en volwassenen.<sup>[3, 4]</sup> Het aantal prevalentie patiënten dat ERT ontvangt omvatte 143 patiënten in 2021 en kende over de periode 2012-2021 een gemiddelde toename van 2,89% per jaar onder invloed van zowel startende als stoppende patiënten.<sup>[5]</sup> Dit wordt niet meegenomen in de berekening omdat de beroepsgroep aangeeft dat er de laatste jaren geen sterke groei van de totale aantallen patiënten die behandeld worden met enzymtherapie is geobserveerd.<sup>[4]</sup> Dit komt doordat er een afname van de populatie is door overlijden. Meerdere nationale en internationale patiëntenregistraties doen onderzoek naar de klinische ontwikkeling bij patiënten om behandeling te optimaliseren. Het Erasmus MC speelt hierin als expertisecentrum in Nederland een belangrijke rol. Voor deze BIA wordt het aantal patiënten dat in 2020, 2021 en 2022 volgens declaratiedata behandeling met ALG ontving als uitgangspunt genomen. In het jaar 2021 hadden 19 patiënten Infantile Onset Pompe Disease (IOPD) en 124 patiënten Late Onset Pompe Disease (LOPD)(informatie van registratiehouder Sanofi).<sup>[5]</sup>

Op basis van consultatie met de beroepsgroep wordt ervan uitgegaan dat alle nieuw gediagnosticeerde IOPD en LOPD patiënten rechtstreeks starten met AVA.<sup>[4]</sup> Daarnaast zal een deel van de patiënten op ALG uiteindelijk overgaan op AVA behandeling. In de berekening wordt ervan uitgegaan dat dit geleidelijk zal plaatsvinden met 4 patiënten per jaar die switchen van ALG naar AVA. Voor LOPD patiënten wordt ervan uitgegaan dat 10% per jaar overgaat naar AVA. Op basis van deze berekening toont tabel 1 dat na 3 jaar, in totaal 76 patiënten worden behandeld met AVA. In onderstaande schatting is geen rekening gehouden met patiënten die in de loop der jaren meegedaan hebben aan de verschillende trials die ten grondslag liggen aan de huidige beoordeling van AVA, en die dus momenteel al behandeld worden met dit geneesmiddel. Deze kosten worden momenteel gedragen door de registratiehouder, maar indien AVA op de markt komt, en deze patiënten switchen van ALG naar AVA, zullen de kosten voor AVA publiek gefinancierd moeten worden vanuit de Zorgverzekeringswet. Het gaat hierbij om 12 patiënten uit deze studies.<sup>[4]</sup> Doordat deze patiënten niet zijn meegenomen is het kostenbeslag mogelijk onderschat in deze budgetimpactanalyse. Dit zou gaan om een bedrag van om en nabij de €4,8 miljoen (=12\*gemiddelde kosten per patiënt per jaar à €397.521, zie paragraaf 2.3).

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met behandeling bij de ziekte van Pompe dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met AVA**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>Totaal aantal patiënten met de ziekte van Pompe</b>	<b>136</b>	<b>143</b>	<b>145</b>
<b>Totaal aantal patiënten IOPD</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>19</b>
Rechtstreeks starten met AVA	2	2	2
Switch van ALG naar AVA	4	4	4
Continuering AVA	0	6	12
<b>Totaal</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>
<b>Totaal aantal patiënten LOPD</b>	<b>118</b>	<b>124</b>	<b>126</b>
Rechtstreeks starten met AVA	7	7	7

Switch van ALG naar AVA	12	12	13
Continuering AVA	0	19	38
<b>Totaal</b>	<b>19</b>	<b>38</b>	<b>58</b>
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks AVA zal gebruiken</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>76</b>

Het betreft hier gediagnosticeerde patiënten die behandeld worden met enzymvervangingstherapie (ERT).

Wegens afronding van de totale aantallen patiënten met IOPD en LOPD komen deze aantallen opgeteld niet overeen met het aantal patiënten in de eerste rij van deze tabel.

## 2.2 Substitutie

Zoals beschreven in voorgaande paragrafen, substitueert AVA bij een deel van de patiënten ALG.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

AVA is beschikbaar in flacons van 100 mg. De aanbevolen dosering op basis van de SmPC is 20 mg/kg eens in de 2 weken intraveneus toegediend.<sup>[1]</sup> Bij IOPD patiënten die een gebrek aan verbetering of onvoldoende respons van de hart-, ademhalings- en/of motorische functie ervaren terwijl ze 20 mg/kg krijgen, moet een dosisverhoging tot 40 mg/kg eenmaal per week worden overwogen, voor zover er geen veiligheidsproblemen zijn.<sup>[1]</sup> De beroepsgroep geeft aan ervan uit te gaan dat alle IOPD patiënten die gebruik zullen maken van AVA, een dosering van 40 mg/kg per week krijgen. Dit is in lijn met de dosering van ALG in de praktijk bij IOPD patiënten (zie volgende alinea). De apotheekinkoopprijs (AIP) van een flacon van 100 mg AVA bedraagt €859,42.

ALG is beschikbaar in flacons van 50 mg en de aanbevolen dosering is 20 mg/kg eens in de twee weken middels intraveneuze toediening. In de praktijk wordt bij IOPD patiënten echter vaak gebruik gemaakt van een hogere dosering, namelijk 40 mg/kg per week. In deze BIA is daarom de aanname gedaan dat alle IOPD patiënten een dosering van 40 mg/kg per week krijgen. De huidige apotheekinkoopprijs (AIP) per flacon van 50 mg ALG bedraagt €429,71 (exact de helft van de prijs van AVA).

Er is geen goed inzicht in het gemiddelde gewicht van patiënten, maar voor de budgetimpact berekening wordt uitgegaan van gemiddeld 45 kg voor IOPD patiënten en 75 kg voor LOPD patiënten.

Er wordt uitgegaan van volledige therapietrouw, met 26 toedieningen per jaar voor LOPD patiënten en 52 toedieningen per jaar voor IOPD patiënten. Verder wordt in de berekening van de budgetimpact aangenomen dat patiënten die overstappen naar AVA dit halverwege het jaar doen.

**Tabel 2: Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van AVA en ALG bij de behandeling van de ziekte van Pompe**

	AVA		ALG	
	IOPD	LOPD	IOPD	LOPD
Gewicht	45 kg	75 kg	45 kg	75 kg
Dosering per kg	40 mg	20 mg	40 mg	20 mg
Totaal aantal mg benodigd	1800 mg	1500 mg	1800 mg	1500 mg
Aantal flacons per jaar	936	390	1872	780
Prijs per flacon	€859,42*	€859,42*	€429,71**	€429,71**

<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€804.417,12</b>	<b>€335.173,80</b>	<b>€804.417,12</b>	<b>€335.173,80</b>
-------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

\*Flacon van 100 mg

\*\*Flacon van 50 mg

Op basis van bovenstaande gegevens komen de kosten per patiënt per jaar van beide geneesmiddelen uit op €804.417,12 voor IOPD patiënten en €335.173,80 voor LOPD patiënten, zie tabel 2. Gemiddeld (gewogen) komt dit uit op €397.521  $((804.417,12 \cdot 19) + (335.173,80 \cdot 124)) / 143$  per patiënt per jaar. Deze berekende kosten komen echter niet overeen met de gemiddelde vergoeding per patiënt volgens de GIP databank (gemiddeld €439.408 per patiënt in 2021 en €411.354 in 2022).<sup>[5]</sup> In deze BIA wordt gerekend met de meest recente AIP. Het verschil in kosten per patiënt per jaar kan mogelijk verklaard worden doordat het gewicht van de patiënt en de gebruikte dosering in de praktijk afwijken van wat er in deze BIA is aangenomen.

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Een cohort van 143 patiënten in 2021 die ALG ontvangt voor PD, waarvan 19 met IOPD en 124 met LOPD.
- Het gewicht van IOPD patiënten is gemiddeld 45 kg en van LOPD patiënten 75 kg.
- IOPD patiënten worden behandeld met 40 mg/kg per week (bij zowel AVA als ALG).
- Per jaar starten 2 nieuw gediagnosticeerde IOPD patiënten en 7 nieuw gediagnosticeerde LOPD patiënten.
- Per jaar switchen 4 IOPD patiënten van ALG naar AVA en van de LOPD patiënten switcht 10% per jaar van ALG naar AVA.
- Patiënten die rechtstreeks beginnen met AVA of overstappen van ALG naar AVA doen dit gemiddeld halverwege het jaar.
- Volledige therapietrouw van 26 toedieningen per jaar voor LOPD patiënten en 52 toedieningen per jaar voor IOPD patiënten.



### 3 Budgetimpactanalyse

In tabel 3 staat een overzicht van de macrokosten en budgetimpact wanneer AVA aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van PD. Het macrokostenbeslag van AVA loopt op tot €27,3 miljoen in jaar 3. Aangezien er een gelijke waarde is geconcludeerd voor AVA ten opzichte van ALG (zie farmacotherapeutisch rapport), mag de toevoeging van AVA aan het behandelingsarsenaal niet leiden tot een stijging van de geneesmiddelenuitgaven. Wegens de gelijke prijs per dosering is de budgetimpact dan ook kostenneutraal.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten en budgetimpact per jaar**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>AVA</b>			
<b>IOPD</b>			
Rechtstreeks starten met AVA	€ 804.417	€ 804.417	€ 804.417
Switch van ALG naar AVA	€ 1.608.834	€ 1.608.834	€ 1.608.834
Continuering AVA	n.v.t.	€ 4.826.503	€ 9.653.005
<b>LOPD</b>			
Rechtstreeks starten met AVA	€ 335.174	€ 335.174	€ 335.174
Switch van ALG naar AVA	€ 2.011.043	€ 2.011.043	€ 2.178.630
Continuering AVA	n.v.t.	€ 6.368.302	€ 12.736.604
<b>Totaal</b>	<b>€ 4.759.468</b>	<b>€ 15.954.273</b>	<b>€ 27.316.665</b>
<b>ALG</b>			
<b>IOPD</b>	€ 2.413.251	€ 7.239.754	€ 12.066.257
<b>LOPD</b>	€ 2.346.217	€ 8.714.519	€ 15.250.408
<b>Totaal</b>	<b>€ 4.759.468</b>	<b>€ 15.954.273</b>	<b>€ 27.316.665</b>
<b>Budgetimpact</b>	<b>€0</b>	<b>€0</b>	<b>€0</b>

Het Zorginstituut merkt op dat het patent van ALG reeds is verlopen maar er zijn in Nederland nog geen biosimilars op de markt gebracht. Hiermee heeft er na afloop van de patentperiode (nog) geen prijsdaling plaatsgevonden als gevolg van de introductie van biosimilars. Uit de GIP databank blijkt dat er in 2022 in Nederland €59,7 miljoen is uitgegeven aan ALG voor de gehele patiëntenpopulatie. Dit is op basis van de lijstprijs.<sup>[5]</sup> Wanneer alle patiënten zouden overstappen op AVA, zullen er naar verwachting gelijke uitgaven gedaan worden als nu voor ALG gedaan wordt. Deze uitgaven zijn dubbel zo hoog dan wat er zou worden verwacht wanneer er zou worden uitgegaan de geregistreerde dosering à 20 mg/kg.

#### *Scenario introductie biosimilars*

De introductie van AVA zou de intrede van biosimilars kunnen verstoren. Ondanks dat er misschien geen biosimilars voor ALG worden verwacht, rekent het Zorginstituut ter verkenning een scenario door om de impact van deze verstoring te kwantificeren. Uit de literatuur is op te maken dat de prijs van een biosimiliair 20% tot 80% lager is dan het merkgeneesmiddel.<sup>[6]</sup> Deze twee uitersten zijn in dit scenario gebruikt om de prijs van ALG te verlagen. Vervolgens is de budgetimpact opnieuw berekend. In tabel 4 wordt de budgetimpact weergegeven wanneer de prijs

van een biosimilar van ALG 20% lager is dan de prijs van het merkgeneesmiddel en in tabel 5 wanneer de prijs van een biosimilar van ALG 80% lager is dan de prijs van het merkgeneesmiddel.

**Tabel 4: Raming van de totale kosten en budgetimpact per jaar (biosimilar ALG 20% goedkoper)**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>AVA</b>			
<b>IOPD</b>			
Rechtstreeks starten met AVA	€ 804.417	€ 804.417	€ 804.417
Switch van ALG naar AVA	€ 1.608.834	€ 1.608.834	€ 1.608.834
Continuering AVA	n.v.t.	€ 4.826.503	€ 9.653.005
<b>LOPD</b>			
Rechtstreeks starten met AVA	€ 335.174	€ 335.174	€ 335.174
Switch van ALG naar AVA	€ 2.011.043	€ 2.011.043	€ 2.178.630
Continuering AVA	n.v.t.	€ 6.368.302	€ 12.736.604
<b>Totaal</b>	<b>€ 4.759.468</b>	<b>€ 15.954.273</b>	<b>€ 27.316.665</b>
<b>ALG</b>			
<b>IOPD</b>	€ 1.930.601	€ 5.791.803	€ 9.653.005
<b>LOPD</b>	€ 1.876.973	€ 6.971.615	€ 12.200.326
<b>Totaal</b>	<b>€ 3.807.574</b>	<b>€ 12.763.418</b>	<b>€ 21.853.332</b>
<b>Budgetimpact</b>	<b>€951.894</b>	<b>€3.190.855</b>	<b>€5.463.333</b>

**Tabel 5: Raming van de totale kosten en budgetimpact per jaar (biosimilar ALG 80% goedkoper)**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>AVA</b>			
<b>IOPD</b>			
Rechtstreeks starten met AVA	€ 804.417	€ 804.417	€ 804.417
Switch van ALG naar AVA	€ 1.608.834	€ 1.608.834	€ 1.608.834
Continuering AVA	n.v.t.	€ 4.826.503	€ 9.653.005
<b>LOPD</b>			
Rechtstreeks starten met AVA	€ 335.174	€ 335.174	€ 335.174
Switch van ALG naar AVA	€ 2.011.043	€ 2.011.043	€ 2.178.630
Continuering AVA	n.v.t.	€ 6.368.302	€ 12.736.604
<b>Totaal</b>	<b>€ 4.759.468</b>	<b>€ 15.954.273</b>	<b>€ 27.316.665</b>
<b>ALG</b>			
<b>IOPD</b>	€ 482.650	€ 1.447.951	€ 2.413.251
<b>LOPD</b>	€ 469.243	€ 1.742.904	€ 3.050.082
<b>Totaal</b>	<b>€ 951.894</b>	<b>€ 3.190.855</b>	<b>€ 5.463.333</b>
<b>Budgetimpact</b>	<b>€3.807.574</b>	<b>€12.763.418</b>	<b>€21.853.332</b>



Op basis van dit scenario is op te maken dat de budgetimpact niet meer neutraal is. De budgetimpact loopt uiteen van €951.894 in jaar 1 tot €5.463.333 in jaar 3 wanneer de prijs van een biosimilar 20% lager zou zijn dan de prijs van het merkeneesmiddel. De budgetimpact loopt uiteen van €3.807.574 in jaar 1 tot €21.853.332 in jaar 3 wanneer de prijs van een biosimilar 80% lager zou zijn dan de prijs van het merkeneesmiddel.



## 4 Conclusie

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 76 patiënten behandeld zullen worden met AVA in plaats van ALG. Een heel jaar behandelen met AVA kost €804.417 per IOPD patiënt en €335.174 per LOPD patiënt. De registratiehouder heeft de prijs van AVA gelijkgesteld aan de prijs van ALG. Toepassing van AVA bij de behandeling van PD zal daarom niet gepaard gaan met meerkosten in de uitgaven aan geneesmiddelen. Het macrokostenbeslag van AVA zal €27,3 miljoen bedragen in jaar 3.

Het precieze aantal patiënten dat rechtstreekt zal starten met AVA en het aantal patiënten dat zal overstappen op AVA is gebaseerd op expert opinie en is daarmee onzeker. Verder is er geen rekening gehouden met patiënten die in de loop der jaren meegedaan hebben aan de verschillende trials die ten grondslag liggen aan de huidige beoordeling van AVA, en die dus momenteel al behandeld worden met dit geneesmiddel. Het gaat hierbij om 12 patiënten uit deze studies. Wanneer deze patiënten zouden worden meegenomen in de analyse zou het kostenbeslag ongeveer €4,8 miljoen hoger uitvallen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 augustus 2023.*



## 5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van productkenmerken (SmPC) Nexviadyme (avalglucosidase alfa).
2. EMA. EPAR Nexviadyme. 2021.
3. Erasmus Medisch Centrum. Ziekte van Pompe 2023.
4. Expertisecentrum Erasmus MC – Pompe Centrum. Reactie op consultatie concept rapport avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) 2024.
5. GIP databank. Stofwisselingsstoornissen 2023.
6. Nederland Begg. Veelgestelde vragen 2023.