



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024021900

Datum 12 juni 2024
Betreft Pakketadvies pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
K. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2024021900

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij ontvangt u het pakketadvies betreffende pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) voor langdurige behandeling van volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidase-A deficiëntie). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van pegunigalsidase alfa in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Geregistreeerde indicatie

Pegunigalsidase alfa is geregistreerd voor langdurige enzymvervangende therapie (ERT) bij volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidase-A deficiëntie).^[2]

Claim registratiehouder

Pegunigalsidase alfa heeft een gelijke waarde ten opzichte van agalsidase bèta (Fabrazyme®).

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om pegunigalsidase alfa op te nemen in het verzekerde pakket voor langdurige behandeling van volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidase-A deficiëntie), mits prijszonderhandeling resulteert in een lagere prijs en daardoor gunstigere kosteneffectiviteit. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

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 pakketcriteria¹, effectiviteit²,

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021703

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

De ziekte van Fabry is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte waarbij het enzym *alfa-galactosidase-A*, dat essentieel is om afvalstoffen uit cellen af te breken, minder of niet werkzaam is. Daardoor stapelen zich vetachtige stoffen op in cellen van verschillende organen, zoals onder andere hersenen, hart en nieren. Daardoor werken deze organen op latere leeftijd vaak niet goed meer. De levensverwachting van Fabry-patiënten is 10 -20 jaar korter dan van de algemene bevolking.

Bij de behandeling van de ziekte van Fabry staat naast symptoombestrijding (o.a. voor zenuwpijn) enzymvervangende therapie (ERT) centraal. ERT is erop gericht de symptomen te verminderen en de ziekteprogressie te vertragen. Hierbij wordt om de twee weken agalsidase-alfa (Replagal®) of agalsidase-bèta (Fabrazyme®) intraveneus toegediend. Volgens het Expertisecentrum voor de ziekte van Fabry (Amsterdam-UMC; SPHINX Lysosome center) zou agalsidase-bèta hierbij voorkeur genieten. Dit zou de achteruitgang in nierfunctie beter remmen en klinische events⁶ beter voorkomen.

De effectiviteit en veiligheid van pegunigalsidase alfa zijn onderzocht in een direct vergelijkende fase3-studie (BALANCE) met agalsidase bèta bij 77 volwassen Fabry-patiënten. In deze internationale, multicenter, dubbelblinde gerandomiseerde klinische studie bleken na 24 maanden de resultaten voor pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta vergelijkbaar op de uitkomstmaten van hart- en nierfunctie, pijn en kwaliteit van leven. Ook de interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers kwamen overeen. De studiepopulatie was qua patiëntkarakteristieken echter niet geheel representatief voor Nederlandse Fabry-patiënten. De studieresultaten zijn daarom slechts deels direct van toepassing te brengen op de behandeling van de ziekte van Fabry in Nederland.

De effecten van pegunigalsidase alfa zijn ook onderzocht in twee switch-over fase3-studies. Aan de BRIDGE-studie namen 22 volwassen Fabry-patiënten deel, die eerder behandeld waren met agalsidase alfa. Aan de BRIGHT-studie namen 30 volwassen Fabry-patiënten deel, die gedurende tenminste 3 jaar met agalsidase alfa of agalsidase bèta behandeld waren. Door de kleine patiëntenpopulaties, het ontbreken van een direct vergelijkende behandeling en de inclusie van patiënten die agalsidase alfa gebruikten (in plaats van de klinische standaard agalsidase bèta) zijn ook de bij deze studies waargenomen effecten van beperkte betekenis voor de klinische praktijk in Nederland. Hoewel infusiegerelateerde reacties bij alle

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁶ Bijv. ziekenhuisopnames wegens hartfalen of ritmestoornissen.

ERT's voorkwamen, was de incidentie het laagst bij pegunigalsidase alfa (6,3%) en het hoogst bij agalsidase bèta (67%).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Op grond van de beschikbare data concludeert het Zorginstituut dat pegunigalsidase alfa bij de behandeling van volwassen Fabry-patiënten een gelijke waarde heeft vergeleken met agalsidase bèta. Bij de consultatie achtte ook de beroepsgroep het aannemelijk dat de effecten van pegunigalsidase alfa in de klinische praktijk in Nederland vergelijkbaar zullen zijn met de bestaande ERT's. Pegunigalsidase alfa voldoet bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021703

Budgetimpactanalyse

Op dit moment zijn ongeveer 230 Fabry-patiënten onder controle van het Expertisecentrum (Amsterdam UMC). Daarvan worden ongeveer 110 behandeld met agalsidase bèta. Uitgaande van gelijke therapeutische effectiviteit lijkt voor de meerderheid van hen geen voorkeur te bestaan voor pegunigalsidase-alfa of agalsidase-bèta. Volgens de Commissie Wees zou slechts voor een klein aantal patiënten (naar schatting 0 – 3 per jaar) met infusiereacties die niet onder controle te krijgen zijn en/of met veel antistoffen tegen agalsidase-bèta direct een switch naar pegunigalsidase-alfa overwogen kunnen worden. Voor de overige patiënten ontbreekt daarvoor een directe klinische noodzaak. De Commissie Wees wil ook eerst, zorgvuldig aanvullende data verzamelen over de effectiviteit van pegunigalsidase-alfa in onder andere onbehandelde patiënten in de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut gaat er in deze context vooralsnog vanuit dat *ten hoogste* 8, 12 en 15 Fabry-patiënten met pegunigalsidase alfa behandeld zullen worden in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na vergoeding.

De kosten van pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta bedragen respectievelijk €153.485 en €159.719 per patiënt per jaar. Het macrokostenbeslag van pegunigalsidase alfa zou in het 3e jaar na vergoeding dus *maximaal* €2,3 miljoen bedragen. De budgetimpact inclusief substitutie komt dan uit op een kostenbesparing van naar schatting €93.506.

De grootste onzekerheid in deze budgetimpactanalyse betreft de snelheid van de marktpenetratie.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de gelijke therapeutische waarde heeft het Zorginstituut de registratiehouder niet om een kosteneffectiviteitsanalyse gevraagd. In 2012 adviseerde het College voor Zorgverzekeringen (CVZ; rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland) u, na toetsing van agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) aan de eerdergenoemde vier pakketcriteria, over hun vergoeding via het basispakket voor behandeling van Fabry-patiënten. Hierbij werd een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €3,3 miljoen per QALY vastgesteld. Dit werd vooral bepaald door hun hoge kosten en hun relatief beperkte (klinisch) effect. Het CVZ zag *'onvoldoende reden om de ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel te vinden'*.⁷ Omdat collectieve financiering de enige mogelijkheid was om deze weesgeneesmiddelen beschikbaar te houden voor deze patiënten, adviseerde het CVZ onder voorwaarden toch positief over hun vergoeding.

In de voorliggende advisering betreffende pegunigalsidase-alfa doet dit dilemma

⁷ Advies agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase beta (Fabrazyme®) bij α -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry) d.d. 29 november 2012.

zich opnieuw voor. De prijs en effectiviteit van pegunigalidase-alfa en agalsidase bèta zijn vergelijkbaar. Zij zijn daarmee dus ook beiden niet kosteneffectief. Het Zorginstituut adviseert u daarom prijsonderhandelingen over pegunigalsidase-alfa als agalsidase bèta om een prijs te realiseren, die resulteert in een gunstigere kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut geeft u in overweging deze onderhandelingen decentraal te laten plaatsvinden. Het Zorginstituut merkt in dit kader nog op dat het patent van agalsidase bèta reeds verlopen is. Hoewel in Japan al sinds 2018 een biosimilar op de markt is, is dit in Nederland (en de rest van Europa) nog niet het geval gebleken.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021703

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.

Conclusie

Het Zorginstituut adviseert u om pegunigalsidase alfa op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry, mits (eventueel decentrale) prijsonderhandeling resulteert in een lagere prijs en daardoor gunstigere kosteneffectiviteit.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 4 juni 2024

Colofon

Zaaknummer	2023026348
Volgnummer	2024005686
Contactpersoon	Dhr. mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. Tarrahi mw. J. Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	4
1	Inleiding	5
1.1	Aanleiding	5
1.2	Achtergronden	6
1.2.1	Aandoening	6
1.2.2	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	6
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	7
2.1	Vraagstelling	7
2.1.1	PICO	7
3	Resultaten	8
3.1	Gunstige effecten interventie	8
3.1.1	Overige overwegingen	9
3.2	Ongunstige effecten	10
3.2.1	Overige overwegingen	11
4	Eindbeoordeling	13
4.1	Bespreking relevante aspecten	13
4.2	Eindconclusie	13
	Literatuur	14

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ADA's	Antidrug antibodies
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European medicines agency
EPAR	European public assessment reports
ERT	Enzyme replacement therapy
FCE	Fabry related clinical event
FU	Follow up
Gb3	Globotriaosylceramide
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
KvL	Kwaliteit van leven
LVM	Linkerventrikelmassa
LVMi	Linkerventrikelmassa-index
Lyso-Gb3	Globotriaosylsfiningosine
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MSSI	Mainz severity score index
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SF-BPI	Short form brief pain inventory
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Eerder heeft het Zorginstituut migalastat (Galafold®) uitgebreid beoordeeld voor dezelfde indicatie.^[1] Migalastat werd daarbij vergeleken met de geregistreerde en vergoede enzymvervangende therapie (*enzym replacement therapy*, ERT), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en agalsidase alfa (Replagal®). De nadruk lag op de vergelijking met agalsidase bèta. Gezien de betere effectiviteit en veiligheid is agalsidase bèta de standaardbehandeling in de Nederlandse praktijk. Het beoordelingskader van pegunigalsidase alfa komt overeen met het kader voor de beoordeling van migalastat. Daarom is dit farmacotherapeutische rapport voor pegunigalsidase alfa verkort. Daarbij is alleen het belangrijkste bewijs betrokken voor de beoordeling van de gelijkwaardigheid van dit geneesmiddel met ERT. Voor uitgebreide informatie over de aandoening en de behandeling wordt verwezen naar het beoordelingsrapport van migalastat.^[1]

Stofnaam pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) infusie

Geregistreerde indicatie:

Pegunigalsidase alfa is geregistreerd voor langdurige enzymvervangende therapie (ERT) bij volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidase-A deficiëntie).^[2]

Claim van de registratiehouder:

Pegunigalsidase alfa heeft een gelijke waarde ten opzichte van agalsidase bèta (Fabrazyme®).

Doseringsadvies:^[2]

De behandeling met pegunigalsidase alfa moet worden geleid door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry. Passende medische ondersteunende maatregelen dienen direct voorhanden te zijn wanneer pegunigalsidase alfa wordt toegediend aan patiënten die nog geen behandeling hebben gehad, of die in het verleden ernstige overgevoeligheidsreacties hierop hebben gehad. De aanbevolen dosering is 1 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per twee weken toegediend.

Samenstelling: ^[2]

Elke flacon Elfabrio® bevat 20 mg pegunigalsidase alfa in een volume van 10 ml met een concentratie van 2 mg/ml. De sterkte geeft de hoeveelheid pegunigalsidase alfa aan rekening houdend met de pegylering. Elke flacon bevat 48 mg natrium.

Werkingsmechanisme: ^[2]

Pegunigalsidase alfa is een gepegyleerde recombinante vorm van humaan α -galactosidase-A. De aminozuursequentie van de recombinante vorm is vergelijkbaar met die van het van nature voorkomende humane enzym. Pegunigalsidase alfa is een aanvulling op of vervanging van α -galactosidase-A, het enzym dat de hydrolyse van de terminale α -galactosyldelen van oligosacchariden en polysacchariden in het lysosoom katalyseert, waarbij de hoeveelheid geaccumuleerde globotriaosylceramide (Gb3) en globotriaosylsingosine (Lyso-Gb3) wordt gereduceerd.

Bijzonderheden:

De behandeling van de ziekte van Fabry wordt in Nederland uitsluitend uitgevoerd door het *SPHINX Lysosome center* in het Amsterdam-UMC. Daar worden de behandelkeuze, de behandelingsduur en de geplande evaluatiemomenten op

individueel patiëntniveau beoordeeld door de multidisciplinaire indicatiecommissie. Alle patiënten worden gevraagd om deel te nemen aan de Fabry-biobank en het bijbehorende Fabry-register, waarin patiëntenmateriaal (plasma en urine) en klinische data longitudinaal worden opgeslagen.

1.2 Achtergronden

1.2.1 *Aandoening*

De ziekte van Fabry is een progressieve X-gebonden lysosomale stapelingsziekte, die bij mannen en vrouwen kan voorkomen. De ernst en aanwezigheid van symptomen variëren sterk. Cardiale complicaties, in de vorm van aritmieën en hartfalen, zijn de meest voorkomende complicaties. Verder komen nierfalen en cerebrovasculaire *events* in verschillende mate voor. De kwaliteit van leven is bij de meeste patiënten met de ziekte van Fabry lager ten opzichte van de algemene populatie.^[1]

1.2.2 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Behandeling bestaat enerzijds uit ondersteunende therapie (voor pijn, gastro-intestinale symptomen, gehoorverlies, verstoorde nierfunctie en cardiologische problemen), risicoverlagende geneesmiddelen ter voorkoming van een herseninfarct, psychologische ondersteuning enz. Anderzijds worden patiënten met ERT behandeld. Volgens het huidige behandelprotocol van het SPHINX Lysosome center bestaat daarbij een voorkeur voor agalsidase bèta, omdat dit een robuustere reductie van de biomarker plasma-lysoGb3 veroorzaakt en een potentieel beter effect laat zien op cardiale hypertrofie en het voorkomen van (renale) complicaties.^[1] Pegunigalsidase alfa wordt daarom in dit rapport vergeleken met agalsidase bèta. Voor de volledigheid zal agalsidase alfa in de vergelijking van de ongunstige effecten kort aangestipt worden.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry
Interventie	Pegunigalsidase alfa
Controle-interventie	Agalsidase bèta, agalsidase alfa
Cruciale uitkomsten ¹	<u>Gunstige effecten:</u> <ul style="list-style-type: none">• Effect op cardiale symptomen• Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten:</u> <ul style="list-style-type: none">• Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.• Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten
Overige uitkomsten	<u>Effect op overige ziekteverschijnselen:</u> <ul style="list-style-type: none">• Fabry-gerelateerde klinische <i>events</i> (FCE)• Effect op plasma lyso-Gb3 concentratie• Effect op de nierfunctie
Relevante follow-upduur	12 maanden

1. Zie beoordelingsrapport van migalastat voor onderbouwing van de keuze voor de uitkomsten.

3 Resultaten

3.1 Gunstige effecten interventie

Effect op cardiale symptomen (BALANCE)^[3]

Het effect van behandeling met pegunigalsidase alfa op cardiale symptomen is onderzocht in een direct vergelijkende studie met agalsidase bèta (BALANCE). In BALANCE zijn patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry en een dalende nierfunctie gerandomiseerd (2:1) naar behandeling met pegunigalsidase alfa of agalsidase bèta in een dosering van 1 mg/kg lichaamsgewicht, iedere 2 weken gedurende 24 maanden. Het effect op cardiale symptomen is als secundair eindpunt in de studie onderzocht door de linkerventrikelmassa (LVM) te bepalen middels cardiale magnetische resonantie. De linkerventrikelmassa-index (LVMI) is vervolgens berekend. In totaal zijn 77 patiënten geïncludeerd in de studie. Daarvan ontvingen 52 pegunigalsidase alfa en 25 agalsidase bèta. Er zaten procentueel meer vrouwen in de interventie- dan in de controlegroep (interventiegroep: 44%, controlegroep: 28%). Dit verschil was echter niet statistisch significant ($p=0,19$). De veranderingen in LVMI zijn apart beschreven voor patiënten met en zonder cardiale hypertrofie bij baseline; zie tabel 2. Over het algemeen bleef de LVMI stabiel binnen de interventie- en controlegroep. Er zijn daarnaast geen noemenswaardige verschillen tussen patiënten met en patiënten zonder cardiale hypertrofie bij baseline. Verder is het verschil in de LVMI-verandering tussen patiënten behandeld met pegunigalsidase alfa en patiënten behandeld met agalsidase bèta niet statistisch significant. Gezien de grote betrouwbaarheidsintervallen en de daaraan ten grondslag liggende lage patiëntaantallen moeten de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Tabel 2. Effect pegunigalsidase alfa vs. agalsidase bèta op LVMI (BALANCE-studie).^[3]

	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase bèta
LVMi-verandering bij baseline hypertrofie (g/m ²)	-4,790 [95%-BI: -24,42; +21,55] (N=12)	+4,120 [95%-BI: -28,41; +41,10] (N=9)
LVMi-verandering zonder baseline hypertrofie (g/m ²)	+1,990 [95%-BI: -29,37; +18,37] (N=28)	+0,515 [95%-BI: -13,69; +11,15] (N=13)

Kwaliteit van leven (BALANCE)^[3]

In de BALANCE-studie is de kwaliteit van leven (KvL) bepaald aan de hand van de ziektespecifieke Mainz Severity Score Index (MSSI) vragenlijst en de algemene Short Form Brief Pain Inventory (SF-BPI) vragenlijst. De MSSI-vragenlijst bestaat uit 4 onderdelen waarop gescoord wordt: algemene, neurologische, cardiovasculaire en renale ziekteverschijnselen. Het totaal van de verschillende componenten wordt bij elkaar opgeteld om de MSSI-score te bepalen. Een hogere score betekent een hogere ziektelast. Een totale MSSI-score < 20 wordt beschouwd als mild; een score van ten minste 20 en maximaal 40 als matig, en een score > 40 als ernstig.^[4] In de interventiegroep (n=52) was de gemiddelde MSSI-score bij baseline 23,18. Na 24 maanden behandeling was deze gedaald naar 22,11. De gemiddelde verandering in MSSI-score was -2,07. In de controlegroep (n=25) was de gemiddelde MSSI-score bij baseline 25,16. Deze was na 24 maanden gestegen naar 27,09. Tenslotte was de gemiddelde verandering in MSSI-score in de controlegroep 2,04. De KvL gemeten met de SF-BPI-score was voor de interventiegroep 3,5 bij baseline en 3,3 na 24 maanden. De gemiddelde verandering was -0,1. Voor de controlegroep was de SF-BPI-score bij baseline 2,6, en 3,0 na 24 maanden. De gemiddelde verandering was daarbij 0,6. Over het algemeen is er een numerieke verbetering in de KvL waarneembaar voor de groep patiënten behandeld met pegunigalsidase alfa, en een verslechtering in de groep patiënten

behandeld met agalsidase bèta. Deze verschillen zijn echter dusdanig klein dat het onwaarschijnlijk is dat er sprake is van klinische relevantie.

Effect op overige ziekteverschijnselen (BALANCE)^[3]

In de in 2023 afgeronde beoordeling van migalastat zijn er, naast KvL en het effect op cardiale ziekteverschijnselen, aanvullende uitkomstmaten meegenomen, zoals het effect van behandeling op de samengestelde Fabry-gerelateerde klinische events (FCE), renale ziekteverschijnselen en het effect op de plasma-lyso-Gb3-concentratie. Tabel 3 geeft een overzicht van de resultaten op deze uitkomstmaten in de BALANCE studie. In de interventiegroep kwamen FCE's vaker voor vergeleken met de controlegroep. Alle events in de studie kwamen voor bij patiënten die al eerder een FCE hadden doorgemaakt, of waarbij er al sprake was van orgaanschade voorafgaand aan de start van de studie. De achteruitgang in nierfunctie stabiliseerde over het algemeen in beide behandelgroepen. De plasmalyso-Gb3-concentratie veranderde niet klinisch relevant.

Tabel 3. Overige relevante resultaten BALANCE-studie.^[3]

	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase bèta
Fabry-gerelateerde klinische events, incidentie (incidentie per 100 patiëntjaren)	11 (11,2)	2 (4,0)
Verandering eGFR, mediaan	-2,39 ml/min/1,73 m ² [95%-BI: -36,9; +21,8]	-3,2 ml/min/1,73 m ² [95%-BI: -18,0; +16,8]
Verandering plasma-lyso-Gb3-concentratie, gemiddeld	+3,30 nM [95%-BI: -32,2; +32,7]	-8,74 nM [95%-BI: -102,3; +2,4]

3.1.1 Overige overwegingen

Samenvatting ondersteunende studies (BRIDGE & BRIGHT; zie ook Hughes et al.)^[5-7, 2]

Voor pegunigalsidase alfa is een aantal ondersteunende studies beschikbaar. Het bewijs uit deze studies wordt hier kort beschreven. BRIDGE is een fase 3 open label switch-over studie naar de effecten van pegunigalsidase alfa bij patiënten die eerder behandeld werden met agalsidase alfa. Volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry, die tenminste 2 jaar behandeld zijn met agalsidase alfa, werden geïnccludeerd voor een studieperiode van 12 maanden. Gemeten uitkomstmaten waren de plasmalyso-Gb3-concentratie, LVMi en nierfunctie. Er werden 22 patiënten geïnccludeerd: 15 mannen en 7 vrouwen. De plasmalyso-Gb3-concentratie bleef stabiel gedurende de studieperiode. De gemiddelde LVMi steeg sterker bij vrouwen dan bij mannen. Echter het verschil tussen de twee groepen was niet statistisch significant. Ook het gemiddelde verschil in LVMi tussen baseline en het einde van de studie was binnen de groepen niet statistisch significant. De achteruitgang in nierfunctie stabiliseerde gemiddeld genomen bij alle patiënten.^[7] Door de kleine patiëntenpopulatie, het ontbreken van een direct vergelijkende behandeling en de inclusie van patiënten die agalsidase alfa hebben gebruikt (in plaats van de klinische standaard agalsidase bèta) is het onzeker wat de waargenomen effecten betekenen voor de klinische praktijk.

In een andere switch-over studie (BRIGHT) werden de farmacokinetiek, effectiviteit en veiligheid van pegunigalsidase alfa onderzocht in een verlengd doseringsinterval (2 mg/kg lichaamsgewicht elke 4 weken). In deze studie werden patiënten geïnccludeerd, die agalsidase alfa of agalsidase bèta ontvingen gedurende tenminste 3 jaar. Het primaire eindpunt was veiligheid. De eGFR en plasmalyso-Gb3-concentratie werden als secundaire eindpunten meegenomen. In totaal werden 30 patiënten geïnccludeerd voor 1 jaar behandeling. Daarna konden zij doorstromen in de open-label extensie studie, die hierop volgde.^[5, 2] De eGFR en plasmalyso-Gb3-concentratie bleven stabiel. Ook hier is het kleine patiëntaantal een belangrijke bron van onzekerheid. Bovendien zijn niet alle resultaten van de studie gepubliceerd.

Tenslotte is er in een kleinere fase 1/2 studie gedaan met een langdurige open-label extensie (OLE) onderzoek naar de langetermijneffecten van behandeling met pegunigalsidase alfa. De studie duurde 60 maanden. In totaal werden 10 patiënten behandeld voor de volledige 60 maanden. De LVMi bleef stabiel over de gehele studieduur, en er was geen sprake van cardiale fibrose aan het eind van de studie. De plasmalyso-Gb3 daalde aanzienlijk in de eerste 12 maanden van de behandeling, en bleef gedurende de rest van de studie laag. De eGFR-verandering over de gehele studieperiode was vergelijkbaar met de gebruikelijke eGFR-daling bij andere ERT's.^[6]

Tenslotte is er een studie waarbij het effect van pegunigalsidase alfa werd onderzocht in ERT-naïeve patiënten of patiënten die meer dan 6 maanden voor de start van de studie met ERT waren gestopt. Het gaat om een zeer kleine open-label fase 1/2 *dose-finding* studie bij in totaal 16 volwassenen die gedurende 1 jaar behandeld werden met pegunigalsidase alfa. Na 12 maanden behandeling was er een lichte daling in de eGFR waarneembaar (gemiddeld -0,8 ml/min/1,73 m²). De LVMi vertoonde ook een lichte daling. Er werden ook lichte verbeteringen in de kwaliteit van leven geobserveerd.^[8]

De ondersteunende studies geven meer inzicht in het behandelingseffect van pegunigalsidase alfa. Zij hebben echter allemaal een zeer kleine patiëntenpopulatie. De waargenomen effecten in de verschillende studies kunnen daarnaast niet als een geheel gezien worden door verschillen in inclusiecriteria en achtergrond-risico's van hun verschillende patiëntenpopulaties. Bovendien zijn in deze studies nauwelijks ERT-naïeve patiënten meegenomen. Het effect van behandeling met pegunigalsidase alfa is voornamelijk onderzocht bij patiënten in een later stadium van de aandoening. Het Zorginstituut concludeert daarom dat deze ondersteunende studies weliswaar een effect van pegunigalsidase alfa demonstreren, maar dat de klinische relevantie van dit effect onduidelijk is.

Extrapolatie bewijs naar de Nederlandse praktijk

De uitkomsten uit de BALANCE-studie (directe vergelijking tussen pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta) zijn niet eenduidig te vertalen naar de Nederlandse praktijk. Deze extrapolatie wordt bemoeilijkt door de selectiecriteria van de studie, waarbij patiënten alleen geïncludeerd werden indien er sprake was van een verminderende nierfunctie. Een verminderende nierfunctie komt voornamelijk voor bij mannen met de klassieke ziekte van Fabry. De beroepsgroep heeft in de afgelopen jaren echter voornamelijk een groei gezien in het aantal patiënten met een behandelindicatie bij niet-klassieke ziekte. In deze populatie staat nierschade minder op de voorgrond, en is er vaker sprake van cardiale uitingen van de ziekte. De BALANCE-studiepopulatie is daarmee niet geheel representatief voor de Nederlandse populatie. Anders dan in de BALANCE-studie zijn in de ondersteunende studies ook patiënten geïncludeerd waarbij er geen sprake was van een verminderende of verminderde nierfunctie. Daarentegen zijn de patiënten in deze studies al met ERT voorbehandeld. Daardoor is te verwachten dat er meer progressie is bij deze patiënten in tegenstelling tot ERT-naïeve patiënten. Aangezien de indicatie de gehele behandelbare populatie betreft, sluiten deze ondersteunende studies daardoor ook minder goed aan op de Nederlandse behandelpraktijk.

3.2 Ongunstige effecten

ERT-brede ongunstige effecten

Infusiegerelateerde reacties komen het meest voor bij alle ERT's. De incidentie is het laagst bij pegunigalsidase alfa (6,3%) en het hoogst bij agalsidase bèta (67%).^[9, 2, 10] Behandeling met ERT gebeurt in Nederland initieel in het *SPHINX Lysosome Center*. Bij uitblijven van ongunstige effecten kan de behandeling ook thuis gecontinueerd worden. Het *SPHINX Lysosome Center* heeft een protocol opgesteld voor de vervolgstappen bij infusiegerelateerde reacties.^[11]

Tabel 4 geeft een overzicht van de meest voorkomende ongunstige effecten en de ernstige ongunstige effecten, zoals beschreven in de SmPC's van de verschillende producten. Er zijn in

totaal 141 patiënten in 8 klinische studies blootgesteld aan tenminste 1 dosis pegunigalsidase alfa. De maximale blootstellingsduur is 6 jaar.^[9, 2, 10]

Tabel 4: Ongunstige effecten van pegunigalsidase alfa vergeleken met agalsidase bèta en agalsidase alfa bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry.^[9, 2, 10]

	pegunigalsidase alfa	agalsidase bèta	agalsidase alfa
Zeer vaak (≥10%)	-	Infusiegerelateerde reacties, hoofdpijn, paresthesie, misselijkheid, braken, rillingen, pyrexie, het koud hebben	Infusiegerelateerde reacties, perifeer oedeem, hoofdpijn, duizeligheid, neuropathische pijn, tremor, paresthesie, hyposthesie, tinnitus, palpitations, dyspneu, hoest,, nasofaryngitis, pharyngitis, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, jeuk, artralgie, pijn in ledematen, myalgie, rugpijn, pijn op de borst, rigors, pyrexie, pijn, asthenie, vermoeidheid
ernstig	IgE-gemedieerde hypersensitiviteit	Anafylaxie	Anafylaxie

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de direct vergelijkende BALANCE-studie was er bij 1/52 (2%) van de patiënten behandeld met pegunigalsidase alfa sprake van een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect. Hierbij was er sprake van ernstige hypersensitiviteit bij de eerste infusie. In de controlegroep waren er geen ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten gemeld.^[3]

In alle klinische studies met pegunigalsidase alfa waren er in totaal 5 patiënten met ernstige ongunstige effecten (3,5%). Hiervan was er bij 4 sprake van IgE-gemedieerde hypersensitiviteit bij de eerste infusie. De hypersensitiviteitsreactie was de volgende dag weer genormaliseerd.^[2]

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de direct vergelijkende BALANCE-studie was er in totaal 1 staker als gevolg van ongunstige effecten. Daarbij was er sprake van hypersensitiviteit bij 2 opeenvolgende infusies van pegunigalsidase alfa.^[3]

In alle klinische studies met pegunigalsidase alfa waren er in totaal 4 stakers ten gevolge van ongunstige effecten. Bij alle 4 was er sprake van een ernstige infusiegerelateerde reactie.^[2]

3.2.1 Overige overwegingen

Antilichamen tegen het eiwit

Pegunigalsidase alfa, agalsidase bèta en agalsidase alfa zijn allen biologische geneesmiddelen. Hierdoor kunnen zich antilichamen ontwikkelen tegen het eiwit zelf (*antidrug antibodies*, ADA's). Deze ADA's kunnen leiden tot verminderde effectiviteit en verhoogde toxiciteit van deze geneesmiddelen. Bij de behandeling met pegunigalsidase alfa zijn ADA's waargenomen bij 17/111 (16%) patiënten, die herhaaldelijk behandeld zijn (2 mg/kg iedere 2 weken). In een studie naar de incidentie van ADA's bij behandelingen met agalsidase bèta in het Fabry register bleek 83% van de mannen ADA's te ontwikkelen, en 12% van de vrouwen.^[12] Bij agalsidase alfa is dit getal 24% in de gehele onderzochte populatie.^[10]

Patiënten met de ziekte van Fabry worden in Nederland alleen behandeld in het SPHINX-centrum. De indicatiecommissie van dit expertisecentrum beoordeelt op patiëntniveau wat de beste behandeling is voor de betreffende patiënt. Hierbij wordt gekeken naar de noodzaak voor behandeling met ERT, de te verwachten behandelduur en de evaluatiemomenten van de behandeling. Volgens het voorlopige standpunt van de beroepsgroep zal de behandeling met pegunigalsidase alfa initieel worden ingezet bij patiënten waarbij sprake is van ADA-vorming voor ERT. Daarbij dient echter wel rekening te worden gehouden met de kans op ADA-vorming voor pegunigalsidase alfa vanaf de eerste injectie. Daarnaast is er een hogere kans op infusiegerelateerde reacties bij hoge ADA-titers.

Overige relevante verschillen

De bestaande ERT's agalsidase bèta en agalsidase alfa zijn ook geïndiceerd voor de behandeling van kinderen met de ziekte van Fabry. Pegunigalsidase alfa is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten, en is daarom alleen geschikt voor gebruik bij volwassenen. Voor kinderen is er met de komst van pegunigalsidase alfa dus nog geen andere behandeling beschikbaar, indien de bestaande ERT's niet verdragen wordt.

Verder is er mogelijk een verschil in immunogeniciteit tussen pegunigalsidase alfa en de bestaande ERT's. Infusiegerelateerde reacties komen volgens de SmPC's van de verschillende producten het minst voor bij pegunigalsidase alfa. Echter is de klinische relevantie van dit verschil onduidelijk. De behandeling in de praktijk zou dit moeten uitwijzen. Voor iedere ERT geldt dat deze, indien voldoende (goed) verdragen, in de thuissituatie gebruikt zou kunnen worden. Dat geldt ook voor pegunigalsidase alfa. Het is aan de behandelend arts en patiënt om te bepalen of dit mogelijk is op individueel niveau.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Het effect van behandeling met pegunigalsidase alfa ten opzichte van agalsidase bèta bij de ziekte van Fabry is onderzocht in een direct vergelijkende RCT (BALANCE). Hierbij was het primaire eindpunt het effect op de nierfunctie. Secundaire eindpunten waren het effect op plasmyso-Gb3-concentratie, KvL, en het effect op de LVMI. Na 24 maanden behandeling van 77 patiënten bleken de resultaten voor pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta vergelijkbaar op de verschillende uitkomstmaten. Er was een numeriek verschil waarneembaar in de verbetering in de kwaliteit van leven tussen patiënten behandeld met pegunigalsidase alfa en patiënten behandeld met agalsidase bèta. Verder zijn de effecten van pegunigalsidase alfa onderzocht in verschillende ondersteunende studies met een switch-over design. Ook hierbij leken de effecten op de verschillende door het Zorginstituut beoordeelde uitkomstmaten stabiel.

Wat betreft de veiligheid van pegunigalsidase alfa zijn er aanwijzingen dat dit in vergelijking met agalsidase bèta minder immunogeen is. Het aantal infusiegerelateerde reacties en de incidentie van ADA-vorming zijn aanzienlijk lager bij het gebruik van pegunigalsidase alfa.

Voor zowel de gunstige als de ongunstige effecten geldt dat de klinische relevantie van de waargenomen effecten onduidelijk is. De grootste onzekerheid, die hieraan ten grondslag ligt, hangt samen met de lage patiëntaantallen in de verschillende studies. Ook het totaal aantal patiënten, dat blootgesteld is aan tenminste 1 dosis pegunigalsidase alfa, is met 141 patiënten relatief laag. Uiteraard is dit een gevolg van de lage incidentie en prevalentie van de ziekte van Fabry. Het werven van grote patiëntaantallen is daardoor zeer uitdagend. Door de kleine patiëntaantallen zijn er voor het overgrote gedeelte van de klinische studies geen statistische analyses uitgevoerd. De studies zijn vaak niet gepowered om de klinische relevantie van de effecten te bepalen. Verder bestaat er ook enige onzekerheid over de extrapolatie van de waargenomen effecten naar de klinische praktijk. In de direct vergelijkende BALANCE-studie met agalsidase bèta was het behandel-effect van pegunigalsidase alfa vergelijkbaar. Echter, de geïncludeerde patiënten waren al behandeld met ERT, en hadden allen een nierfunctie die bovengemiddeld verminderde. Dit fenomeen doet zich ook voornamelijk voor bij mannen met de klassieke ziekte van Fabry; in Nederland de minderheid van de behandelde patiënten. Door deze verschillen in patiëntkarakteristieken wordt extrapolatie van de studieresultaten naar de gehele behandelbare Fabry-populatie in Nederland bemoeilijkt.

Desalniettemin acht het Zorginstituut het aannemelijk dat pegunigalsidase alfa in de praktijk vergelijkbare klinische effecten vertoont als agalsidase bèta. De direct vergelijkende BALANCE-studie laat tenminste een vergelijkbaar effect zien tussen pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta. De ondersteunende studies laten tenminste een stabiel effect van pegunigalsidase alfa op de behandelde populatie zien. De interpretatie van deze effecten wordt echter bemoeilijkt door de kleine patiëntaantallen en de verschillen in de patiëntkarakteristieken. Daarentegen valt vergelijkbaarheid wel te verwachten gezien het overeenkomende werkingsmechanisme van pegunigalsidase alfa en de bestaande ERT's. Bovendien acht de beroepsgroep het aannemelijk dat de effecten van pegunigalsidase alfa uiteindelijk ook in de klinische praktijk vergelijkbaar zullen blijken te zijn met de bestaande ERT's.

4.2 Eindconclusie

Pegunigalsidase alfa bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk. Pegunigalsidase alfa heeft daarbij een gelijke waarde vergeleken met agalsidase bèta. Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat pegunigalsidase alfa daarmee ook een gelijke waarde heeft vergeleken met agalsidase alfa.

Literatuur

1. Nederland Z (2023). GVS-advies herbeoordeling migalastat (Galafold®) voor de behandeling van de ziekte van Fabry. Retrieved 8 februari 2024, 2024, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/13/gvs-advies-herbeoordeling-migalastat-galafold-voor-de-behandeling-van-de-ziekte-van-fabry>.
2. CBG (2023). SmPC pegunigalsidase alfa. Retrieved 12 februari, 2024, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::PO_DOMAIN,PO_LANG,P3_RVG1:H,NL,129580.
3. Wallace EL, Goker-Alpan O, Wilcox WR, et al. Head-to-head trial of pegunigalsidase alfa versus agalsidase beta in patients with Fabry disease and deteriorating renal function: results from the 2-year randomised phase III BALANCE study. *Journal of Medical Genetics* 2023; jmg-2023-109445.
4. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clinical Genetics* 2004; 65: 299-307.
5. Bernat J, Holida M, Longo N, et al. eP149: Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa, every 4 weeks, in Fabry disease: Results from the phase 3, open-label, BRIGHT study. *Genetics in Medicine* 2022; 24: S91-S2.
6. Hughes D, Gonzalez D, Maegawa G, et al. Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease. *Genetics in Medicine* 2023; 25.
7. Linhart A, Dostálová G, Nicholls K, et al. Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2023; 18: 332.
8. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019; 42: 534-44.
9. CBG (2024). SmPC Fabrazyme. Retrieved 1 maart, 2024, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>.
10. CBG (2022). SmPC Replagal. Retrieved 1 maart, 2024, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>.
11. Center SL (2021). Fabry behandelprotocol 6.1. Retrieved 1 maart, 2024, from <https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/fabry-disease.htm>.
12. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, et al. Anti- α -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: Data from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 105: 443-9.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Definitief

| 4 juni 2024

Colofon

Zaaknummer	2023026348
Volgnummer	2024007283
Contactpersoon	Dhr. mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. Drs. P.C.G. Klein Mevr. Dr. C. Sweegers
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	8
3	Budgetimpactanalyse	9
4	Conclusie	10
5	Referenties	11

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) is geregistreerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α -galactosidase A-deficiëntie).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Pegunigalsidase alfa wordt gepositioneerd als een alternatief voor enzymvervangende therapie (ERT, Enzyme Replacement Therapy) voor volwassenen en jongeren van 18 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (α -galactosidase A-deficiëntie).

Volgens het huidige behandelprotocol, opgesteld door het Expertisecentrum (Amsterdam UMC), kan de start met een ERT (agalsidase alfa of - bèta) overwogen worden als voldaan wordt aan de behandelcriteria zoals opgesteld in de internationale richtlijn 'Starten/stoppen met ERT's bij patiënten met de ziekte van Fabry'.^[1]

De registratiehouder stelt dat een aantal patiënten met de ziekte van Fabry infusiegerelateerde reacties (IRR's) ervaren na behandeling met ERT. Deze IRR's kunnen thuisbehandeling bemoeilijken, de infusieduur verlengen, en in enkele gevallen leiden tot een switch of staking van de behandeling.^[2-4] Uit real-world evidence studies blijkt dat immunogeniteit (vorming *antidrug antibodies*; ADA) gecorreleerd is met het ontwikkelen van IRR's.^[2] In klinische onderzoeken ervoeren 68 - 73% van de volwassenen immunogene reacties (ADA's) door behandeling met agalsidase bèta.^[2, 5] Met name de aanwezigheid van neutraliserende ADA's (nADA's) kan invloed hebben op de werkzaamheid van ERT's.^[6] Zo is ook aangetoond dat nADA's de biochemische respons op ERT's verlagen, en dat dit resulteert in een versnelde achteruitgang van de nierfunctie.^[7, 8]

Pegunigalsidase alfa bevat polyethyleenglycol-eenheden, die een deel van de epitopen van het agalsidase-eiwit kunnen maskeren. In studieverband werd aangetoond dat pegunigalsidase alfa minder affiniteit vertoont voor ADA's, die gegenereerd zijn door toediening van agalsidase alfa of agalsidase bèta. Deze lage cross-reactiviteit zou ervoor kunnen zorgen dat de eiwitwerking en cellulaire eiwitopname van pegunigalsidase alfa bij deze patiënten minder verstoord wordt.^[9]

De Commissie Wees heeft voor pegunigalsidase alfa een advies opgesteld.^[10] Volgens dit advies zou pegunigalsidase alfa vergeleken met agalsidase bèta mogelijk een voordeel hebben voor een kleine groep mannelijke patiënten met de klassieke ziekte van Fabry, waarbij ADA vorming en/of ernstige infusiereacties de behandeling met agalsidase bèta niet mogelijk of niet zinnig maken. Wel geeft de Commissie aan dat dit mogelijke voordeel nog in de klinische praktijk vastgesteld moet worden. Zij stelt voor om pegunigalsidase alfa toe te laten voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry met een behandelindicatie, die niet behandeld kunnen worden met agalsidase bèta wegens ADA-vorming en/of ernstige infusiereacties.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De prevalentie van Fabry ligt tussen de 1 à 5 op 10.000 mensen.^[11] De Commissie Wees geeft in haar advies aan dat er momenteel ongeveer 230 patiënten met de ziekte van Fabry onder controle zijn in het Amsterdam UMC (erkend Expertisecentrum).^[10] Van deze patiënten worden ongeveer 110 patiënten behandeld met enzymvervangende therapie (zowel kinderen als volwassenen).^[10] De volwassen Fabry-patiënten komen volgens de huidige criteria van het Expertisecentrum in aanmerking voor behandeling met pegunigalsidase alfa. Patiënten met de ziekte van Fabry onder de 18 jaar komen niet in aanmerking.

Volgens het advies van de Commissie Wees kan een switch van agalsidase bèta naar pegunigalsidase alfa overwogen worden voor een klein aantal patiënten met infusiereacties, die niet onder controle te krijgen zijn en/of voor patiënten met hoge titers antistoffen tegen agalsidase bèta. De Commissie schat dat het jaarlijks om 0 tot 3 patiënten zal gaan. Ten aanzien van de behandeling van de overige patiënten bestaat er volgens de Commissie op dit moment onvoldoende inzicht in het behandelingseffect van pegunigalsidase alfa ten opzichte van agalsidase bèta bij Nederlandse Fabry-patiënten. Daarbij wordt gesteld dat dit verder onderzocht kan worden door onbehandelde Nederlandse patiënten met een behandelindicatie te behandelen met pegunigalsidase alfa en het beloop onder behandeling te vergelijken met hun historische data van Nederlandse patiënten. De beroepsgroep maakt daarbij geen inschatting van het aantal onbehandelde patiënten, die de komende jaren behandeld zullen worden met pegunigalsidase alfa.

De registratiehouder verwacht dat het aantal patiënten dat zal starten met pegunigalsidase alfa iets hoger zal liggen. Deze schatting is gebaseerd op informatie over het aantal patiënten dat momenteel ERT krijgt (ruim 100 per jaar). Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor pegunigalsidase alfa. Alleen patiënten met een behandelbare mutatie van het GLA-gen komen daarvoor in aanmerking. Volgens het Expertisecentrum ligt dit op ongeveer 20%. Tot slot gaat de registratiehouder uit van een stijgende marktpenetratie oplopend tot 35% in het 3e jaar na marktintroductie. Concluderend komt de registratiehouder uit op een schatting van het aantal (nieuw) met pegunigalsidase alfa te behandelen patiënten van 8, 12 en 15 in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 van de BIA. Dit is inclusief patiënten, die switchen van agalsidase bèta naar pegunigalsidase alfa vanwege o.a. infusiereacties, alsmede onbehandelde patiënten. Het Zorginstituut gaat in deze budgetimpactanalyse mee in de schatting van de registratiehouder. Het Zorginstituut neemt verder aan dat deze patiënten levenslang behandeld zullen worden. In deze budgetimpactanalyse wordt niet gerekend met uitval van patiënten.

Tabel 1: Geschat aantal volwassen patiënten met de ziekte van Fabry dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met pegunigalsidase alfa

	2024	2025	2026
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor pegunigalsidase alfa in aanmerking komt	8	12	15

Indicatieverbreding en (risico op) off-label gebruik

ERT is specifiek voor patiënten met een alfa-galactosidase-A enzymdeficiëntie, en zal niet voor andere indicaties gebruikt worden dan voor behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry.

Er zal volgens de registratiehouder ook onderzoek gestart worden naar de werkzaamheid en

veiligheid van pegunigalsidase alfa bij kinderen. Vanaf september 2024 zijn flacons beschikbaar met 5 mg pegunigalsidase alfa om dit daarbij nauwkeuriger te kunnen doseren.

2.2 Substitutie

Het Zorginstituut concludeert in het FT-rapport dat pegunigalsidase alfa voor patiënten met de ziekte van Fabry een gelijkwaardige behandeling is ten opzichte van agalsidase bèta. Gezien de gelijke waarde t.o.v. agalsidase bèta rekent het Zorginstituut met substitutie voor de gehele groep patiënten met de ziekte van Fabry.

Patiënten waarbij ADA-vorming en/of ernstige infusiereacties de behandeling met agalsidase bèta niet mogelijk of niet zinnig maken, worden in de praktijk ook na het ontwikkelen van deze reacties doorbehandeld met agalsidase bèta. Wel worden er voorzorgsmaatregelen genomen, zoals toediening van cetirizine en dexamethason voorafgaand aan infusie, en een lagere infusiesnelheid. Volgens de SmPC van agalsidase bèta verdwijnen de ADAs na verloop van tijd, bouwen patiënten er tolerantie voor op, of blijven de te verwachten reacties stabiel en blijft een patiënt dus de extra voorzorgsmaatregelen nemen voorafgaand aan een infusie.^[12] De te substitueren behandeling, voor de patiënten met ADA-vorming en/of infusiereacties, is dus eigenlijk agalsidase bèta in combinatie met cetirizine en dexamethason. De kosten van cetirizine en dexamethason zijn echter verwaarloosbaar laag (enkele centen) en worden daarom niet meegenomen in de berekening van de budgetimpact incl. substitutie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Hieronder zijn de AIP, het behandelingschema, de therapietrouw en de gemiddelde kosten per patiënt per jaar voor pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta apart vermeld.

Pegunigalsidase alfa

AIP

De door de registratiehouder aangeleverde AIP van pegunigalsidase alfa bedraagt €1.475,82 per flacon van 20 mg.

Behandelingschema

Pegunigalsidase alfa wordt eenmaal per 2 weken toegediend in een dosering van 1 mg/kg lichaamsgewicht. De registratiehouder gaat daarbij uit van een gemiddeld lichaamsgewicht van 76 kg op basis van input van een behandelingsexpert uit het Fabry Expertisecentrum. Net als de andere ERT opties wordt de behandeling in principe levenslang toegediend, met inachtneming van start- en stopcriteria.^[13]

Therapietrouw

In de budgetimpactanalyse wordt gerekend met een therapietrouw van 100%.

Aantal behandelingen per jaar

Pegunigalsidase alfa dient eenmaal per 2 weken toegediend te worden. Dit komt overeen met 26 behandelingen per jaar.

Gemiddelde kosten per patiënt

Het Zorginstituut merkt op dat in de praktijk 4 flacons van 20 mg aangebroken zullen moeten worden om een patiënt van 76 kg te behandelen. De kosten voor deze 4 flacons komen uit op € 5.903,28 (= € 1.475,82 * 4). Daarmee komen de totale kosten van behandeling met pegunigalsidase alfa uit op € 153.485,28 per patiënt (= € 5.903,28 * 26) als uitgegaan wordt van spillage. De registratiehouder heeft aangegeven dat er eind 2024 een flacon van 5 mg beschikbaar komt waardoor er mogelijk minder sprake zal zijn van spillage.

Agalsidase bèta

AIP

De AIP van agalsidase bèta is gebaseerd op de meest recente Z-index (maart 2024). De AIP van agalsidase bèta bedraagt € 383,92 per flacon van 5 mg of € 2687,60 per flacon van 35 mg.

Behandelschema

De dosering van agalsidase bèta is 1 mg/kg. Ook voor deze berekening gaat het Zorginstituut uit van een gemiddeld lichaamsgewicht van 76 kg.

Therapietrouw

In de budgetimpactanalyse wordt eveneens gerekend met een therapietrouw van 100%.

Aantal behandelingen per jaar

Agalsidase bèta dient ook eenmaal per 2 weken toegediend te worden Dit komt overeen met 26 behandelingen per jaar.

Gemiddelde kosten per patiënt

Het Zorginstituut merkt op dat in de praktijk 2 flacons van 35 mg en 2 flacons van 5 mg aangebroken zullen moeten worden om een patiënt van 76 kg te behandelen. De kosten hiervan zijn € 6.143,04 (= 2 * € 2687,60 + 2 * € 383,92). Daarmee komen de totale kosten van behandeling met agalsidase bèta uit op € 159.719,04 per patiënt (= € 6.143,04 * 26) als uitgegaan wordt van spillage.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta bij behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry

	pegunigalsidase alfa	agalsidase bèta
Dosering*	1 mg/kg	1 mg/kg
Toedieningsfrequentie	1 maal per 2 weken	1 maal per 2 weken
Inkoopkosten** (A.I.P.):		
5 mg	-	€ 383,92
20 mg	€ 1.475,82	-
35 mg	-	€ 2.687,60
Gemiddeld lichaamsgewicht	76 kg	76 kg
Aantal behandelingen per jaar	26	26
Totale kosten per jaar	€ 153.485,28	€ 159.719,04

* gebaseerd op de DDD van de WHO; ** gebaseerd op Z-index maart 2024

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

§2.1

- Het Zorginstituut gaat uit van ten hoogste 8, 12 en 15 patiënten die behandeld zullen worden met pegunigalsidase alfa in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na vergoeding. Het gaat hierbij om een kleine groep mannelijke patiënten met klassieke ziekte van Fabry, waarbij ADA-vorming en/of ernstige infusiereacties de behandeling met agalsidase bèta niet mogelijk of niet zinnig maken, alsmede onbehandelde patiënten.

§2.2

- Pegunigalsidase alfa substitueert agalsidase bèta.

§2.3

- Het gemiddelde lichaamsgewicht van een volwassen Fabry patiënt is 76 kg.
- Patiënten worden om de twee weken behandeld. Dit komt overeen met 26 behandelingen per jaar.
- Behandeling met beide middelen is in principe levenslang. In deze budgetimpactanalyse wordt geen rekening gehouden met stakers/stoppers.

3 Budgetimpactanalyse

Tabel 3: Resultaten budgetimpactanalyse van pegunigalsidase alfa

<i>Jaar</i>	<i>Aantal patiënten</i>	<i>Kosten per patiënt pegunigalsidase alfa</i>	<i>Totale kosten pegunigalsidase alfa</i>	<i>Kosten per patiënt agalsidase bèta</i>	<i>Totale kosten agalsidase bèta</i>	<i>Budgetimpact inclusief substitutie</i>
1	8	€ 153.485,28	€ 1.227.882,24	€ 159.719,04	€ 1.277.752,32	-€ 49.870,08
2	12	€ 153.485,28	€ 1.841.823,36	€ 159.719,04	€ 1.916.628,48	-€ 74.805,12
3	15	€ 153.485,28	€ 2.302.279,20	€ 159.719,04	€ 2.395.785,60	-€ 93.506,40

4 Conclusie

Het Zorginstituut concludeert in het FT-rapport dat pegunigalsidase alfa voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en gelijke waarde heeft vergeleken met agalsidase bèta (Fabrazyme®). Het Zorginstituut betreft in deze budgetimpactanalyse ook het pre-advies van de beroepsgroep ten aanzien van pegunigalsidase alfa (Elfabrio®), zoals opgesteld door Commissie Wees. Het Zorginstituut rekent met ten hoogste 8, 12 en 15 Fabry-patiënten die behandeld zullen worden met pegunigalsidase alfa in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na vergoeding. Hiermee houdt het Zorginstituut rekening met een klein aantal switchende patiënten per jaar alsmede met een aantal nieuwe onbehandelde patiënten die behandeld zullen worden met pegunigalsidase alfa (al dan niet in studieverband). De kosten van pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta zijn vergelijkbaar, respectievelijk €153.485,28 en €159.719,04 per patiënt per jaar. Het macrokostenbeslag van pegunigalsidase alfa wordt geschat op ongeveer € 2,3 miljoen in het derde jaar na vergoeding. De budgetimpact inclusief substitutie komt uit op een kostenbesparing, die geraamd wordt op € 93.506,40 in het derde jaar na vergoeding.

De marktpenetratie en dus het aantal patiënten dat behandeld zal worden met pegunigalsidase alfa is de grootste onzekerheid in deze budgetimpactanalyse. In haar pre-advies stelt de Commissie Wees dat pegunigalsidase alfa een mogelijk voordeel heeft ten opzichte van agalsidase bèta voor een kleine groep mannelijke patiënten met klassieke ziekte van Fabry (geschat op 0 tot 3 patiënten per jaar), waarbij ADA-vorming en/of ernstige infusiereacties de behandeling met agalsidase bèta niet mogelijk of niet zinnig maken. Ook stelt de Commissie dat er op dit moment onvoldoende inzicht is in het behandelingseffect van pegunigalsidase alfa ten opzichte van agalsidase bèta wat betreft de plaats van behandeling van de bredere Fabry patiëntengroepen. De Commissie stelt dat er tenminste 5 jaar praktijkervaring met pegunigalsidase alfa nodig zou zijn om deze gelijkwaardigheid te kunnen vaststellen. Als pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta in de toekomst ook volgens de beroepsgroep een gelijke waarde zouden hebben, zou het patiëntvolume voor pegunigalsidase alfa hoger kunnen uitvallen dan geraamd in deze budgetimpactanalyse.

Het Zorginstituut merkt op dat het patent van agalsidase bèta reeds verlopen is. In Japan is er al sinds 2018 een biosimilar op de markt. In Nederland (en de rest van Europa) is dit nog niet het geval gebleken.

5 Referenties

1. Langeveld M, Klein van Loon S, van der Veen S, et al. Protocol. Diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands. Version 6.1, September 2021.
2. Smid B, Hoogendijk S, Wijburg F, et al. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Molecular genetics and metabolism* 2013; 108: 132-7.
3. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, et al. Anti- α -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry. *Molecular genetics and metabolism* 2012; 105: 443-9.
4. Nicholls K, Bleasel K and Becker G. Severe infusion reactions to fabry enzyme replacement therapy: rechallenge after tracheostomy. In: (eds). *Severe infusion reactions to fabry enzyme replacement therapy: rechallenge after tracheostomy*. Springer, 2011. 109-12 pagina's.
5. Banikazemi M, Bultas J and Waldek S. Fabry Disease Clinical Trial Study Group: agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77-86.
6. van der Veen SJ and Langeveld M. Antibodies against recombinant enzyme in the treatment of Fabry disease: Now you see them, now you don't. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development* 2022; 27: 324-6.
7. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2016; 27: 952.
8. Van der Veen S, Van Kuilenburg A, Hollak C, et al. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: subclass analysis and impact on response to treatment. *Molecular Genetics and Metabolism* 2019; 126: 162-8.
9. Lenders M, Pollmann S, Terlinden M, et al. Pre-existing anti-drug antibodies in Fabry disease show less affinity for pegunigalsidase alfa. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development* 2022; 26: 323-30.
10. Commissie Wees. Commissie Wees i.o. pre-advies beroepsgroep ten aanzien van Pegunigalsidase alfa (Elfabrio). 2023.
11. Orphanet. Fabry Disease 2022.
12. EMA. Fabrazyme : EPAR - Product Information. 2009.
13. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet journal of rare diseases* 2015; 10: 1-10.