

Farmacotherapeutisch rapport agalsidase beta (Fabrazyme®) bij de indicatie ziekte van Fabry : herziene versie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel agalsidase beta (Fabrazyme®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met een behandeling zonder enzymtherapie en waar mogelijk met agalsidase alfa. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Zowel agalsidase alfa als beta zijn werkzaam in het verminderen van de linkerventrikelhypertrofie en geven een functieverbetering te zien van het hart. Het blijkt van belang dat tijdig met de behandeling wordt gestart, omdat bij aanwezigheid van myocardfibrose en/of nierfunctiestoornissen de werkzaamheid op deze parameter vermindert. Toepassing van agalsidase alfa of beta stabiliseert de nierfunctie en vertraagt de progressie van de ziekte tot terminaal nierfalen en noodzakelijke dialyse.

Alleen van agalsidase beta is een relatief groot onderzoek op harde eindpunten gepubliceerd. Hieruit komt naar voren dat behandeling met agalsidase beta effectief is ten aanzien van een samengesteld eindpunt (renaal, cardiaal, cerebrovasculair en overlijden).

Bij gebruik van agalsidase beta is er een groter risico van de vorming van IgG-antistoffen en van infusiegerelateerde reacties dan bij gebruik van agalsidase alfa, hoewel variatie in de toegepaste meetmethoden een rol kan spelen.

De ervaring met agalsidase alfa en beta is vergelijkbaar en is beperkt.

De toepasbaarheid van beide enzympreparaten is vergelijkbaar wat betreft de contra-indicaties, interacties en gebruik bij kinderen. Er is meer bekend over gebruik van agalsidase alfa bij vrouwen en tijdens de zwangerschap.

Agalsidase beta heeft een minder groot gebruiksgemak dan agalsidase alfa.

De kosten van agalsidase alfa en beta bij de in de 1B-tekst aanbevolen dosering liggen in dezelfde orde van grootte.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van ziekte van Fabry heeft agalsidase beta een meerwaarde ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en beta of over de juiste onderhoudsdosering.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Fabrazyme®
Samenstelling	Agalsidase beta; poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie, flacon 35 mg.
Geregistreerde indicatie	Chronische enzymsubstitutietherapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry.
Dosering	Eenmaal per twee weken 1 mg/kg lichaamsgewicht middels een i.v. infusie met een infusiesnelheid van aanvankelijk 15 mg/uur.
Werkingsmechanisme	Agalsidase beta is een recombinante vorm van het humaan α -galactosidase geproduceerd door recombinant DNA-technologie in Chinese Hamster Ovariumcellen. Toediening van agalsidase beta leidt tot afbraak van geaccumuleerde globotriaocylceramide (Cb3) en verwante glycosphingolipiden in diverse cellen, waaronder vasculaire endotheelcellen.
Bijzonderheden	Agalsidase beta is geregistreerd als weesgeneesmiddel door

	<p>middel van de centrale registratieprocedure op 3 februari 2001, onder de voorwaarde dat in de jaren daarna diverse post-registratie onderzoeken worden uitgevoerd (lange termijn data ten aanzien van orgaanfunctie, alternatieve doseringsschema's, gebruik bij kinderen).¹</p> <p>Agalsidase beta wordt per 1 februari 2002 vergoed vanuit een subsidieregeling voor weesgeneesmiddelen aangezien de therapeutische waarde en de doelmatigheid nog niet geheel duidelijk waren. Met behulp van de subsidie is het mogelijk patiënten te behandelen en tegelijkertijd meer onderzoeksgegevens te verzamelen over de therapeutische waarde en doelmatigheid. De subsidie is verleend aan het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam (AMC) voor een periode van 5 jaar.</p> <p>Nu de periode van 5 jaar ten einde loopt is een herbeoordeling van de therapeutische waarde en doelmatigheid nodig voor opname van agalsidase alfa in de 'beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen'.</p>
--	--

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De ziekte van Fabry is een X-gebonden recessief erfelijke ziekte die wordt gekenmerkt door een deficiëntie van het enzym α -galactosidase A.^{2,3} Dit enzym is een lysosomaal hydrolase, dat met name het glycosphyngolipide globotriaosylceramide (Gb3) afbreekt. Deficiëntie van dit enzym resulteert in ophoping van Gb3 en verwante glycosphyngolipiden in vooral de endotheel- en gladde spiercellen van de vaten van het hart en in de nieren, het perifere en centrale zenuwstelsel, de huid en de cornea. De hypothese is dat dit uiteindelijk leidt tot ischemie en infarcten van de betreffende weefsels. Omdat de biochemische en klinische maten die bij deze pathofysiologie horen echter onvoldoende correleren met het klinisch beeld (zie 4.a.) wordt vermoed dat nog onbekende secundaire processen eveneens een grote rol spelen.

Klinische symptomen zijn (in de kinderjaren en adolescentie) continue (zenuw)pijn of periodieke crises, paresthesiën in de ledematen, afname of afwezigheid van het vermogen tot transpireren, maag-darmstoornissen, angiokeratoma, afwijkingen in de cornea en lens, doofheid, en (op vroeg middelbare leeftijd) nierfunctiestoornissen, hartafwijkingen zoals geleidingsstoornissen en linkerventrikelhypertrofie en myocardi-fibrose (met hartfalen en MI), vaatafwijkingen, CVA, longaandoeningen.^{2,3,19,20} De presentatie en ernst van de symptomen kan verschillen tussen patiënten, deels afhankelijk van het type mutatie van het gen. De ziekte van Fabry komt vooral voor bij mannen. Hoewel altijd werd gedacht dat in het algemeen vrouwen alleen drager zijn, ontwikkelen ook zij wel degelijk de ziekteverschijnselen.^{5,6} Deze zijn meestal licht van aard, maar ook ernstige vormen van de ziekte zijn mogelijk. Er worden twee groepen patiënten onderscheiden: patiënten met afwezigheid van het enzym α -galactosidase of met aanwezigheid van een zeer kleine activiteit van dit enzym met ernstige symptomen (klassieke variant) en patiënten met een rest-activiteit van het enzym met milde symptomen die later in het leven optreden (atypische variant).² In de praktijk is er echter sprake van een continuum van klinische verschijnselen. Ten opzichte van de algemene populatie is de overlevingsbij mannen gereduceerd met ongeveer 20 jaar en bij vrouwen met ongeveer 15 jaar.^{19,20} Oorzaak van overlijden is voornamelijk terminaal nierfalen en hartfalen.^{2,18}

Volgens het AMC zijn er in Nederland op dit moment meer dan 120 Fabry-patiënten bekend (mannen en vrouwen).⁴ De gemiddelde incidentie is 3-5 nieuwe patiënten per jaar. Bij de kinderpolikliniek AMC zijn 21 kinderen onder behandeling.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er zijn twee specifieke geneesmiddelen beschikbaar voor de behandeling van Fabry: agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase beta (Fabrazyme®). Beide geneesmiddelen zijn tegelijkertijd ontwikkeld en indertijd als weesgeneesmiddel onder voorwaarden geregistreerd. Beide konden de afgelopen 5 jaar worden toegepast via de hierboven aangegeven subsidieregeling.

Verder is ondersteunende behandeling nodig. In aanmerking komt de medicamenteuze behandeling van pijn (carbamazepine, gabapentine, fenytoïne, lamotrigine, nortriptyline en amitriptyline), hypertensie, proteinurie en maag-darmstoornissen (pancrelipase, metoclopramide). Voorts komt bij een verhoogd risico van CVA antistollingstherapie in aanmerking. Niet-medicamenteuze therapie kan o.a. bestaan uit de vervanging van hartkleppen, dialyse en transplantatie bij terminale nierinsufficiëntie.

In dit rapport zal worden gekeken naar onderzoeksgegevens van agalsidase beta gepubliceerd na oktober 2001. Waar mogelijk zal indirect worden vergeleken met agalsidase alfa.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, het EPAR¹ en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 11 oktober 2006.. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'agalsidase' AND 'Fabry', gelimiteerd op publicaties vanaf juli 2001.

Na de beoordeling in 2001 zijn resultaten van vervolgonderzoeken van de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies gepubliceerd en resultaten van relatief kleine onderzoeken op diverse eindpunten en bij vrouwen en kinderen.

In dit rapport zullen de resultaten van de kleine onderzoeken kort worden genoemd; de resultaten van de grotere onderzoeken zullen uitgebreider worden besproken. Tevens is het EPAR¹ van agalsidase beta regelmatig aangepast.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van agalsidase beta is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

Als maat voor de werkzaamheid wordt wel de afname van de hoeveelheid Gb3 in plasma en urine genomen. Deze maat correleert echter niet goed met het klinisch beeld.^{8,7,4} Ook andere parameters zijn onderzocht, zoals de bloedflow in de hersenen, de dikte van de intima media, het functioneren van het endotheel en de mate van linkerventrikelhypertrofie. Geen van alle hebben echter een goede correlatie met het klinisch beeld van de ziekte van Fabry.⁴ Volgens Hollak en Vedder zijn op dit moment de stabilisatie van de nierfunctie en de vermindering van de linkerventrikelhypertrofie de beste maten⁴. Het effect van agalsidase beta op de nierfunctie en uitstel van dialyse zal worden besproken onder 4.b. effectiviteit.

Er zijn verder een aantal kleine onderzoeken verricht naar het effect van agalsidase beta op maag-darmklachten (buikpijn, diarree), de zweetfunctie, het functioneren van perifere zenuwbanen en het gehoor. Omdat de neuropathische pijnen een belangrijk onderdeel zijn van het klinisch beeld (en de kwaliteit van leven) wordt het effect van agalsidase hierop onder effectiviteit besproken onder.

In het open onderzoek van **Weidemann et al.** is bij 16 patiënten het effect van agalsidase beta op de linkerventrikelhypertrofie geëvalueerd.⁹ Na 12 maanden behandeling werd een statistisch significante afname gezien in de wanddikte van de linkerventrikel (van 13,8 mm naar 11,8 mm) en werden significante verbeteringen waargenomen in de linkerventrikelfunctie (piek systolische druk, longitudinale systolische druk). Uiteindelijk werd in dit onderzoek het primaire eindpunt echter maar in 10 van de 16 patiënten geëvalueerd. Het is niet duidelijk waarom de overige patiënten niet konden worden geëvalueerd.²⁶ **Breunig et al.** vonden in hun onderzoek bij 26 patiënten met ernstige symptomen van de ziekte van Fabry dat na twee jaar behandeling met agalsidase beta de wanddikte van de linkerventrikel statistisch significant was afgenomen, met name bij de patiënten die nog een goede nierfunctie hadden.¹⁰ De myocardfunctie bleef gedurende de onderzoeksperiode bij alle patiënten behouden. **Beer et al.** vonden dat de reductie in linkerventrikelmassa door behandeling met agalsidase beta het grootst was bij patiënten die nog

geen myocardfibrose hadden; bij patiënten met myocardfibrose verminderde de linkerventrikelmassa weliswaar ook enigszins, maar niet de fibrose.¹¹

Een statistisch significante reductie van de *linkerventrikelmassa* is waargenomen bij behandeling met agalsidase alfa in het open onderzoek van **Baehner et al.** bij 15 vrouwen op meetpunt week 27 (gemiddelde afname 6 g/m²) en week 41 (gemiddelde afname 25 g/m²), waarbij de uitgangswaarde 148 g/m² was.¹² Een zeer klein onderzoek van **Kampmann et al.** bij drie mannen en één vrouw liet eveneens een statistisch significante verbetering zien: na 18 maanden was de reductie van de linkerventrikelmassa gemiddeld 14 g/m² ten opzichte van een gemiddelde uitgangswaarde van 200 g/m².¹³ De dikte van de ventrikelwand nam ook statistisch significant af van gemiddeld 15 mm (uitgangswaarde) naar 7 mm. De linkerventrikelmassa normaliseerde bij twee van de vier patiënten na één jaar behandelen met agalsidase alfa. Twee patiënten hadden bij aanvang van de behandeling hartfalen NYHA klasse III en twee patiënten NYHA klasse II; na 18 maanden hadden alle patiënten NYHA klasse II. **Beck et al.** constateren bij een analyse van de 'Fabry Outcome Survey' (FOS) een statistisch significante daling van de linkerventrikelmassa en de dikte van de ventrikelwand na respectievelijk één en twee jaar behandeling met agalsidase alfa (69 patiënten).¹⁴ **Kampmann** komt in een analyse van de gegevens van eerder gepubliceerde onderzoeken en van de gegevens van de FOS (331 patiënten) tot de conclusie dat continue behandeling met agalsidase alfa een substantiële verbetering geeft van het klinisch beeld van hartziekten bij een substantieel deel van de patiënten.¹⁵ Binnen zes maanden behandeling constateert hij een belangrijke reductie van dyspneu en angina pectoris. Gedurende vier jaar behandeling waren er geen patiënten die cardiaal verslechterden. Verder bleek na onderbreking van de therapie de linkerventrikelmassa snel toe te nemen met terugkeer van dyspneu, angina pectoris en palpitaties .

In een open direct vergelijkend onderzoek tussen agalsidase alfa en beta bij 36 patiënten met een onderzoeksduur van respectievelijk één en twee jaar werd geen verschil gezien in werkzaamheid op de linkerventrikelmassa (ongepubliceerde gegevens).⁴ De onderzoekers vonden eveneens een verbetering, vooral bij de patiënten met een matig tot goede nierfunctie (GFR > 60 ml/min). In dit onderzoek werden agalsidase alfa en beta beide in de lage dosering toegepast. Er moet nog worden onderzocht of een hoge dosering uiteindelijk betere resultaten geeft dan de lage dosering.

De behandeling met agalsidase beta lijkt verder maag-darmklachten te verminderen en de zweetfunctie te herstellen.⁴

Met agalsidase beta is onderzoek gedaan bij kinderen.²⁷ Het betrof een open onderzoek bij 16 kinderen in de leeftijd van zeven tot 15 jaar met een duur van 48 weken. Naast het normaliseren van Gb3-waarden in plasma en huid, waren er statistisch significante verbeteringen in de algemene gezondheid (VAS-score) en het schoolverzuim en was er een vermindering van de linkerventrikelindex bij de vijf jongens die bij studie-inclusie een linkerventrikelhypertrofie hadden.²⁴

Ook met agalsidase alfa is onderzoek gedaan bij kinderen.^{22,23} Een open onderzoek bij 24 kinderen met een gemiddelde leeftijd 12 jaar (6,5-18 jaar) gedurende zes maanden toonde aan dat agalsidase alfa veilig bij kinderen kan worden toegepast, waarbij naast een reductie van plasma Gb3 ook verbeteringen werden gezien o.a. in de zweetfunctie.²² De nier- en hartfunctie bleven stabiel. Ramaswami et al. zagen eveneens positieve resultaten in hun onderzoek bij 13 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar (3,5-18 jaar) met onderzoeksduur 6 maanden.²³

Discussie:

De cardiale aandoeningen (en symptomen) bij de ziekte van Fabry kunnen divers zijn: hypertrofische cardiomyopathie met hartfalen, hartklepafwijkingen, angina pectoris en MI.^{17,18} Er is sprake van progressieve fibrosevorming in het myocard. Ongeveer 30-40% van de patiënten met de ziekte van Fabry sterft tengevolge van hartfalen.^{2,18}

Behandeling met agalsidase beta vermindert de linkerventrikelhypertrofie en verbetert de linkerventrielfunctie. Van agalsidase beta zijn onlangs ook gegevens op harde eindpunten gepubliceerd, waarbij (niet statistisch significante) verbeteringen gezien werden op het cardiale eindpunt ten opzichte van placebo.²⁷ Dit onderzoek zal verder worden besproken onder 4.b. 'effectiviteit'.

Er zijn van agalsidase alfa nog geen uitkomsten uit klinische onderzoeken gepubliceerd die laten zien dat de geconstateerde verbeteringen zich vertalen in minder myocardinfarcten of vroegtijdig overlijden door hartziekten. Het is mogelijk dat patiënten verbeteren van NYHA functionele klasse

(zie het kleine onderzoek van Kampmann et al.¹³), maar dit dient in een groter onderzoek te worden bevestigd. Er moet overigens een kanttekening worden gemaakt bij de interpretaties van de gegevens uit de FOS. De deelname aan de registratie was niet verplicht en de volledigheid en kwaliteit van de data zijn niet gecontroleerd.⁴ Wel geven de resultaten meer de resultaten van de praktijk weer. Er zijn geen publicaties verschenen van analyses van de data van de Fabry Registry (agalsidase beta).

Conclusie:

Zowel agalsidase alfa als beta zijn werkzaam in het verminderen van de linkerventrikelhypertrofie en geven een functieverbetering te zien van het hart.

Het blijkt van belang dat tijdig met de behandeling wordt gestart, omdat bij aanwezigheid van myocardfibrose en/of nierfunctiestoornissen de werkzaamheid op deze parameter vermindert.

4.b. Effectiviteit

Maten voor de effectiviteit zijn vermindering van neuropathische pijn, stabilisatie van de nierfunctie en uitstel tot dialyse, vermindering van het aantal CVA's en MI's (alle als onderdeel van morbiditeit) en vermindering van de mortaliteit.

Wilcox et al. hebben bij 58 patiënten het verloop van nierfunctie bekeken in een open vervolgonderzoek van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met agalsidase beta.²⁷ Bij overgang van de dubbelblinde fase naar het vervolgonderzoek hadden alle patiënten een normale geschatte GFR: gemiddeld 138 ml/min/1,73 m² voor de placebopatiënten en 110 ml/min/1,73 m² voor de patiënten die uit de groep met agalsidase beta. Na 30 maanden vervolgonderzoek bleef de GFR normaal: respectievelijk gemiddeld 130 en 107 ml/min/1,73 m². Ditzelfde patroon werd ook gezien voor de creatininespiegel. Alleen Drie patiënten hadden een verhoging van meer dan 50%; deze patiënten hadden bij de start van het onderzoek een duidelijke glomerulosclerose en een eiwit/creatinine ratio (urine) van minder dan 2,0.

Inmiddels zijn de gegevens gepubliceerd van het open vervolgonderzoek van het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek (6 maanden) met agalsidase alfa van **Schiffmann et al.**¹⁶ In dit onderzoek bij 25 patiënten volgde de creatininespiegel het patroon van de GFR. Gemiddeld nam de creatininespiegel toe van 103 micromol/l naar 139 micromol/l na viereneenhalf jaar, waarbij de toename vooral was toe te schrijven aan de resultaten van de vier patiënten met een uitgangswaarde van de nierfunctie van 30-59 ml/min/1,73 m² (klasse III). **Beck et al.** constateren bij een analyse van de FOS een stabilisatie van de nierfunctie na respectievelijk één en twee jaar behandeling met agalsidase alfa.¹⁴ Hierbij zijn alleen patiënten met nierfunctiestoornis klasse II (104 patiënten) en III (46 patiënten) in de analyse meegenomen.

In een open direct vergelijkend onderzoek tussen agalsidase alfa en beta bij 36 patiënten met een onderzoeksduur van respectievelijk één en twee jaar werd eveneens een stabilisatie van de nierfunctie gezien (ongepubliceerde gegevens).⁴ Er werden geen verschillen gezien in de effecten van de twee enzympreparaten. In dit onderzoek werden agalsidase alfa en beta beide in de lage dosering toegepast.

Zowel bij agalsidase alfa als beta wordt een verbetering van de neuropathische pijn waargenomen. Bij de interpretatie van de resultaten moet men bedacht zijn op het feit dat de pijn alleen subjectief gemeten kan worden en dat de pijn doorgaans vanzelf weer verdwijnt: pijn komt met name voor tussen 20^e en 30^e levensjaar.^{4,30}

Onlangs zijn de resultaten gepubliceerd van agalsidase beta op harde eindpunten (**Banikazemi et al.**).³¹ In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek werden 82 patiënten geïnccludeerd. *Inclusiecriteria* waren leeftijd 16 jaar en ouder, bevestigde ziekte van Fabry met een activiteit van het enzym α -galactosidase < 1,5 nmol/uur/ml plasma (normaalwaarde gemiddeld 8,1 nmol/uur/ml plasma) of < 4 nmol/uur/mg leukocyteiwit (normaalwaarde gemiddeld 97,5 nmol/uur/mg leukocyteiwit), geen eerdere behandeling met een agalsidase, bevestigde nierfunctiestoornis op basis van creatininespiegel en/of creatinineklaring. *Exclusiecriteria* waren o.a. dialyse, verwachte niertransplantatie, TIA/CVA/instabiele angina pectoris of MI gedurende de drie maanden voor inclusie. De *onderzoeksduur* was 35 maanden en de *dosering* van agalsidase beta 1 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per twee weken. Alle patiënten kregen voorafgaand aan de infusie acetaminophen of ibuprofen en indien nodig een antihistaminicum. De *analyse* was op basis van 'intention to treat' en 'per protocol', beide gecorrigeerd voor het verschil in proteïnurie

bij baseline. De placebogroep omvatte 31 patiënten en de groep met actieve behandeling 51. Omdat de ziekte van Fabry een multisysteem ziekte is, werd gekozen voor een samengesteld *primaire eindpunt*: tijd tot eerste klinische gebeurtenis (renaal, cardiaal, cerebrovasculair of overlijden). Een renale gebeurtenis was gedefinieerd als een verhoging van de creatininespiegel met (tenminste) 33% ten opzichte van baseline (2 opeenvolgende metingen) of terminaal nierfalen waarbij dialyse of transplantatie noodzakelijk is; onder een cardiale gebeurtenis valt MI, nieuwe hartaritmieën waarvoor medicatie, een pacemaker, cardioversie of implantatie van een defibrillator noodzakelijk is, bevestigde instabiele angina pectoris, verergering hartfalen waarvoor opname in ziekenhuis noodzakelijk is; een cerebrovasculair accident is TIA of CVA.

Resultaten:

De gemiddelde en mediane behandelduur was ruim 18 maanden. Uiteindelijk voltooiden 71 patiënten het onderzoek; drie patiënten overleden (2 in de groep met agalsidase beta en 1 in de placebogroep) en acht vielen uit (6 in de groep met agalsidase alfa en 2 in de placebogroep), waarvan twee na het bereiken van een eindpunt.

Van de patiënten op placebo had 42% een klinische gebeurtenis en van de patiënten op agalsidase beta 27%. In de 'intention to treat' analyse van de tijd tot eerste klinische gebeurtenis gaf agalsidase beta een beter resultaat: de hazard ratio was 0.47 [CI, 0.21-1.03]; $p = 0.06$. De per protocol analyse gaf eenzelfde beeld te zien: hazard ratio 0.39 [0.16-0.93]; $p = 0,034$. Bij de 'intention to treat' analyse was de uitkomst net niet statistisch significant, bij de per protocol analyse was de uitkomst wel statistisch significant. De Kaplan-Meier grafieken laten echter een vergelijkbaar beeld zien. Op de afzonderlijke eindpunten werd geen statistische significantie bereikt. De meeste bereikte eindpunten waren renaal van aard; een behandelingseffect werd waargenomen voor het renale eindpunt (hazard ratio 0.49 [CI, 0.17-1.4; $p = 0,18$]) en het cardiale eindpunt (hazard ratio 0.42 [CI, 0.058-2.7; $p = 0,42$]).

Discussie:

De progressie van chronische nierinsufficiëntie tot terminaal nierfalen is bij patiënten zonder enzymtherapie (en zonder ACE-remmers of AT1-antagonisten) gemiddeld 4 jaar; de gemiddelde afname van de GFR wordt geschat 12 ml/min/jaar.³²

Met dit gegeven kan worden geconcludeerd dat zowel agalsidase alfa als beta de progressie tot terminaal nierfalen en dus tot noodzakelijke dialyse vertragen.

Conclusie:

Toepassing van agalsidase alfa of beta stabiliseren de nierfunctie of vertraagt de progressie van de ziekte tot terminaal nierfalen en noodzakelijke dialyse.

Alleen van agalsidase beta is een relatief groot onderzoek op harde eindpunten gepubliceerd. Hieruit komt naar voren dat behandeling met agalsidase beta effectief is ten aanzien van een samengesteld eindpunt (renaal, cardiaal, cerebrovasculair en overlijden).

4.c. Bijwerkingen

Vergelijking van de 1B-teksten laat zien dat in grote lijnen het bijwerkingenprofiel van agalsidase alfa en beta met elkaar overeenkomen. Het betreffen voornamelijk infusiegerelateerde bijwerkingen. Deze reacties treden op door de vorming van IgG-antistoffen of door complementactivering. Het ontstaan van IgG antistoffen komt vrijwel alleen bij mannelijke patiënten voor. Bij gebruik van agalsidase beta (geproduceerd door middel van recombinante DNA technologie in Chinese Hamster Ovariumcellen) zijn de infusiegerelateerde bijwerkingen in het algemeen zwaarder van aard en komen frequenter voor dan bij gebruik van agalsidase alfa (geproduceerd met behulp van een humane cellijn). Dit heeft wellicht met de dosering te maken: bij gebruik van agalsidase alfa en beta op gelijke dosis van 0.2 mg/kg werd een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel vastgesteld, met gelijke aanbevelingen voor thuisbehandeling. Dit komt dan ook tot uiting in het behandelprotocol van het AMC voor thuisbehandeling (zie ook onder 4.g. 'gebruiksgemak').

De (lichte) infusiegerelateerde bijwerkingen bestaan vooral uit rillingen, koorts, hoofdpijn, misselijkheid, roodheid in het gezicht en dyspneu. Bij matig tot ernstige reacties treden verder op hypertensie, pijn op de borst, hartkloppingen, gevoel van beklemming in de keel, bronchospasme, braken, buikpijn, myalgie, asthenie, malaise, huiduitslag, (gezichts)oedeem en angioneurotisch oedeem. De bijwerkingen zijn te voorkómen door de infusiesnelheid te verminderen en afhankelijk van de ernst van de symptomen de patiënt vóór te behandelen met antihistaminica, paracetamol, ibuprofen en/of corticosteroiden.

In de 1B-tekst van agalsidase beta wordt vermeld dat bij praktisch alle mannelijke patiënten IgG-antistoffen worden gedetecteerd; in klinisch onderzoek nam na 2 jaar behandeling de IgG-titer

belangrijk af, bij 37% nam na een aanvankelijke daling de titer niet verder meer af. Een beperkt aantal patiënten ontwikkelde IgE-antistoffen. Bij gebruik van agalsidase alfa ontwikkelde in de klinische onderzoeken ca. 24% een (lage) titer IgG-antistoffen; deze nam in verloop van 12 tot 54 maanden af tot 17%. Er is geen ontwikkeling van IgE-antistoffen waargenomen. Alhoewel aanvankelijk gedacht werd dat de vorming van IgG-antistoffen geen consequenties heeft voor de werkzaamheid/effectiviteit, wordt dit door enkele onderzoeksgegevens nu toch betwijfeld.²⁶ In ieder geval vergroot de vorming van IgG-antistoffen het risico van infusiegerelateerde bijwerkingen. Bij gebruik van agalsidase beta krijgt 50% infusiegerelateerde bijwerkingen; na 2 jaar was dit nog 37%. Bij gebruik van agalsidase alfa komen bij ca. 14% lichte infusiegerelateerde bijwerkingen voor die in verloop van tijd afnemen; zelden zijn ernstige reacties waargenomen. Mogelijk spelen verschillen in gevoeligheid van detectie van IgG antistoffen en verschillen in dosering eveneens een rol. Bij een vergelijkende studie, met een beperkt aantal patiënten, waarbij antistofvorming op gelijke wijze werd onderzocht, bleek de titer van IgG antistoffen niet te verschillen en bleek er volledige kruisreactiviteit te bestaan²⁶. De frequentie van antistofvorming was niet verschillend, maar het aantal patiënten in deze studie is te klein om hier definitieve conclusies aan te verbinden

Conclusie:

Bij gebruik van agalsidase beta is er mogelijk een groter risico van de vorming van IgG-antistoffen en van infusiegerelateerde reacties dan bij gebruik van agalsidase alfa.

4.d. Ervaring

De fabrikant van agalsidase beta geeft aan dat in de internationale database Fabry Registry ruim 2.300 patiënten zijn opgenomen; van deze patiënten worden 1.344 actief behandeld met agalsidase beta. De schatting is dat in Europa ongeveer 400 patiënten ingesteld zijn op agalsidase beta. De ervaring met agalsidase beta is nog steeds beperkt, maar dat is te verwachten voor een weesgeneesmiddel.

In Europa zijn volgens de fabrikant van agalsidase alfa zijn sinds de registratie ca. 600 patiënten behandeld met agalsidase alfa. In de internationale database FOS zijn op dit moment gegevens van ca. 1.300 patiënten verwerkt, waarvan ca. 700 actief worden behandeld met agalsidase alfa. De FOS bestaat nu vijf jaar.

Conclusie:

De ervaring van agalsidase alfa en beta is vergelijkbaar en is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Voor de toepasbaarheid zijn van belang contra-indicaties, interacties en gebruik tijdens de zwangerschap, bij kinderen en bij vrouwen. Over het gebruik tijdens de zwangerschap, bij kinderen en bij vrouwen was bij de vorige beoordeling in 2001 nog niets bekend. Voor de invulling van deze rubrieken is tevens gebruik gemaakt van de 1B-teksten; voor agalsidase beta versie 8 februari 2007 en voor agalsidase alfa versie 12 april 2007.

Contra-indicaties

Bij zowel agalsidase alfa als beta is de enige contra-indicatie (ernstige) overgevoeligheid voor de stof zelf.

Interacties

In de 1B-teksten wordt bij beide enzympreparaten alleen de theoretische interactie gemeld met chloroquine, amiodaron en gentamicine vanwege het risico van intracellulaire remming van α -galactosidase.

Zwangerschap

Uit de 1B-tekst van agalsidase beta blijkt niet dat er enige ervaring is van gebruik tijdens de zwangerschap. Evenals bij agalsidase alfa wordt vermeld dat in dierproeven geen schadelijke effecten zijn geconstateerd.

In de 1B-tekst van agalsidase alfa wordt vermeld dat inmiddels vier gevallen bekend zijn waarbij het enzympreparaat werd gecontinueerd tijdens de gehele zwangerschap. Hierbij zijn geen bijwerkingen of schadelijke effecten voor moeder en kind waargenomen.

Kinderen

Bij beide enzympreparaten is inmiddels enige ervaring bij kinderen opgedaan. Van agalsidase beta is een onderzoek gedaan bij kinderen vanaf zeven jaar.²⁴ De onderzoeksduur was 48 weken.

Bij agalsidase alfa is eveneens onderzoek gedaan bij kinderen vanaf zeven jaar.²² In het onderzoek van Ramaswami et al. waren enkele jongere kinderen geïncludeerd.²³ In beide onderzoeken was de onderzoeksduur zes maanden.

Vrouwen

Van agalsidase alfa zijn resultaten gepubliceerd van een onderzoek bij 15 vrouwen met een onderzoeksduur van ruim een jaar.²⁵ Er zijn nog geen gegevens van agalsidase beta bij vrouwen gepubliceerd.

Conclusie:

De toepasbaarheid van beide enzympreparaten zijn vergelijkbaar wat betreft de contra-indicaties, interacties en gebruik bij kinderen. Er is meer bekend over gebruik van agalsidase alfa bij vrouwen en tijdens de zwangerschap.

4.f. Gebruiksgemak

Zowel agalsidase alfa als beta moeten door middel van een intraveneus infuus worden toegediend. Het concentraat (agalsidase alfa) of het poeder (agalsidase beta) dient voor gebruik te worden verdund in fysiologisch zout voor infusie. Bij beide wordt éénmaal per twee weken een infuus toegediend. Voor de toediening van agalsidase bèta zijn meer verdunningsstappen noodzakelijk en is de infusieduur langer (4,5-7 uur tegenover 40 minuten). Bij beide is thuisbehandeling mogelijk na klinische instelling. De klinische instelling is nodig vanwege infuusgerelateerde bijwerkingen en ontwikkeling van antistoffen. De ontwikkeling van antistoffen is vrijwel afwezig bij patiënten met een aanzienlijke restactiviteit van het enzym α -galactosidase A, zoals vrouwen. Het AMC heeft een protocol voor thuisbehandeling ontworpen.²¹ Mannen die een relatief lage dosis ontvangen, krijgen de eerste 10 infusies in het ziekenhuis; mannen die een relatief hoge dosis ontvangen, krijgen hun infusie gedurende tenminste 1 jaar in het ziekenhuis. Indien het infuus goed wordt verdragen, de patiënt thuisbehandeling wenst en dit ook praktisch kan, wordt overgegaan op thuisbehandeling. Vrouwen kunnen overgaan op thuisbehandeling zodra zij praktisch daartoe in staat zijn. Het gebruiksgemak van agalsidase hangt vooral af van de aan de dosis gerelateerde infusieduur

Conclusie:

Agalsidase beta 1.0 mg/kg heeft een minder groot gebruiksgemak dan agalsidase alfa 0.2 mg/kg.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

In tabel 2 staan de kosten van agalsidase alfa en beta vermeld. In de officiële DDD komt het verschil tot uiting van de aanbevolen dosis per infuus (factor 5). De doseerfrequentie is van beide enzympreparaten eenmaal per weken.

Tabel 2. Apotheekinkoopprijs exclusief BTW

Geneesmiddel	Prijs per flacon	Dosering (DDD)	Kosten per infuus per 70 kg lich.gew.
agalsidase alfa	3,5 mg = € 1910,00*	1 mg	€ 7640,00
agalsidase beta	35 mg = € 3739,56**	5 mg	€ 7479,12

*prijs aangegeven door fabrikant; **prijs uit z-index april 2007

Conclusie:

De kosten van agalsidase alfa en beta bij de in de 1B-tekst aanbevolen dosering liggen in dezelfde orde van grootte.

6. CFH-advies

6.a. Achtergrond

Na de eerste beoordeling in 2001 zijn diverse grotere en kleine onderzoeken met agalsidase beta (en alfa) gepubliceerd. De ziekte van Fabry gaat gepaard met een grote morbiditeit en een vroegtijdige sterfte. Agalsidase alfa en beta zijn tegelijkertijd voor deze indicatie geregistreerd. Omdat de ziekte zelden voorkomt waren bij de registratie de gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beperkt. Agalsidase beta stabiliseert de nierfunctie of vertraagt de progressie tot terminaal nierfalen. Van agalsidase beta is een relatief groot onderzoek op harde eindpunten gepubliceerd (samengesteld eindpunt: renaal, cardiaal, cerebrovasculair en overlijden). Gegevens over de juiste onderhoudsdosering ontbreken nog. Tevens vermindert de linkerventrikelhypertrofie bij patiënten, met name bij patiënten die een goede nierfunctie hebben of nog geen myocardfibrose hebben. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en beta of over de juiste onderhoudsdosering.

6.b. CFH Advies

Vanwege het risico van overgevoeligheidsverschijnselen dient de toediening van agalsidase alfa en beta zeker gedurende de eerste maanden van de therapie onder toezicht van een arts plaats te vinden. Omdat sprake is van een kostbare behandeling dienen agalsidase alfa en beta te worden toegepast op basis van een behandelprotocol in onderzoeksverband.

7. Literatuur

- ¹www.emea.europa.eu. Fabrazyme: EPAR, Annex IIB en C.
- ²Desnick RJ, Brady R, Barranger J et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338-46
- ³Clarke J.T.R. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 425-33
- ⁴Hollak C., Vedder A. AMC, afdeling Inwendige Geneeskunde. Eindrapportage behandeling van en onderzoek naar de ziekte van Fabry in Nederland. November 2006.
- ⁵Wang RY, Lelis A, Mirocha J et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007; 9: 34-45
- ⁶Jansen Street N, Yi MS, Bailey LA et al. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med* 2006; 8: 346-53
- ⁷Young E, Mills K, Morris P et al. Is globotriasylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatrica* 2005; 94 (Suppl 447): 51-4
- ⁸Vedder AC, Linthorst GE, Breemen MJ van et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 68-78
- ⁹Weidemann FF, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108:1299-1301
- ¹⁰Breunig F, Weidemann F, Strotmann J et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1216-21
- ¹¹Beer M, Weidemann F, Breunig F et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1515-8
- ¹²Baehner F, Kampmann C, Whybra C et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 617-27
- ¹³Kampmann C, Whybra C, Baehner FA et al. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Heart Metab* 2002; 18: 39-41
- ¹⁴Beck M, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 838-44
- ¹⁵Kampmann C. Enzyme replacement therapy and the heart. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, (eds). *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: PharmaGenesis, 2006: 357-62.
- ¹⁶Schiffmann R, Ries M, Timmons M et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease : safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 345-54

- ¹⁷Kampmann C. Enzyme replacement therapy and the heart. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, (eds). Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: PharmaGenesis, 2006: 357-62.
- ¹⁸Strotmann J, Weidemann F, Breunig F et al. Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? Z Kardiol 2005; 94: 557-63
- ¹⁹MacDermot KD, Homes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001; 38: 750-60
- ²⁰MacDermot KD, Homes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. J Med Genet 2001; 38: 769-807
- ²¹Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE et al. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 355-60
- ²²Ries M, Clarke JTR, Whybra C et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. Pediatrics 2006; 118: 924-32
- ²³Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. Acta Paediatrica 2007; 96: 122-7
- ²⁴Final report phase 2 study: a multicenter, phase 2 open-label study of Fabrazyme replacement therapy in paediatric patients with Fabry disease. 25 October 2005.
- ²⁵Baehner F, Kampmann C, Whybra C et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. J Inherit Metab Dis 2003; 26: 617-27
- ²⁶Lidove O, Joly D, Barbey F et al. Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. Int J Clin Pract 2007; 61: 293-302
- ²⁷Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Am J Hum Genet 2004; 75: 65-74
- ³⁰Hajioff D, Enever Y, Quiney R et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. J Inherit Metab Dis 2003; 26: 787-94
- ³¹Banikazemi M, Bultas J, Waldek S et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease. Ann Intern Med 2007; 146: 77-86
- ³²Branton M, Schiffmann R, Kopp J. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: S139-S143

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 21 mei 2007.

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

Kostenprognose van opname van agalsidase a en β (Replagal[®] en Fabrazyme[®]) in de beleidsregel weesgeneesmiddelen.

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor agalsidase a en β (Fabrazyme[®] en Replagal[®]) voor de langdurige enzymsubstitutie therapie bij de ziekte van Fabry in 2008-2009. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel weesgeneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waarde bepaling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

Agalsidase a en β zijn geregistreerd als langdurige enzymsubstitutie therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry. De ziekte van Fabry is een X-gebonden recessief erfelijke aandoening die zich kenmerkt door een deficiëntie van het enzym alfa-galactosidase. Dit lysosomaal enzym breekt globotriaosylceramide (GL-3) af. Deficiëntie van dit enzym resulteert in een ophoping van GL-3 in met name de endotheel- en gladde spiercellen van de vaten van het hart, nieren, zenuwweefsel (ook hersenen), huid en cornea. Deze ophoping leidt uiteindelijk tot ischemie en infarcten van de betreffende weefsels. Klinische symptomen in de kinderjaren en adolescentie zijn bijvoorbeeld zenuwpijn of periodieke crises, paresthesiën in de ledematen, afname of afwezigheid van het vermogen tot transpireren, angiokeratoma (specifieke huidafwijking), afwijkingen in de cornea en lens. Op vroeg middelbare leeftijd komen ook nierfunctiestoornissen, hart/vaatafwijkingen, CVA en longaandoeningen¹ voor.

Agalsidase a en β komen overeen met het humane enzym alfa-galactosidase A. Met behulp van de enzymsubstitutie therapie wordt de enzymactiviteit zover hersteld dat het ophopende GL-3 in orgaanweefsels wordt geklaard. Hierdoor wordt de progressieve achteruitgang van de functie van deze organen voorkomen, gestabiliseerd of teruggedrongen voordat er onherstelbare schade optreedt. Op dit moment bestaan er geen behandelingen voor de ziekte van Fabry anders dan symptomatische (ondersteunende) therapie zoals pijnbestrijding en nierfunctie vervangende therapie. Beide middelen worden per 1 februari 2002 vergoed vanuit een subsidieregeling die is opgezet voor weesgeneesmiddelen. Deze subsidieregeling voorziet in behandeling met agalsidase van maximaal 55 patiënten met de ziekte van Fabry. Deze subsidie heeft tot doel de therapeutische waarde en de doelmatigheid van de behandeling in de praktijk te onderzoeken terwijl tegelijkertijd de betreffende patiënten kunnen worden behandeld met het enig voor deze ziekte beschikbare middel.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

De indicatie waarvoor de CFH een therapeutische waarde ziet luidt:

{ Nader in te vullen }

2.2 Aantal patiënten

In Nederland wordt alle agalsidase verstrekt via het AMC. Er is hiermee een goed inzicht in het gebruik van beide preparaten. Volgens het AMC worden op dit moment 46 patiënten met de ziekte van Fabry behandeld met agalsidase a of β . Dit aantal zal naar verwachting in 2009 opgelopen zijn tot 52. In onderstaande tabel staan de patiëntenaantallen per preparaat en gebruikte dosering weergegeven.

Tabel 1: Overzicht geprognoseerde patiëntenaantallen

Jaar	Agalsidase a	Agalsidase β (0,2 mg/kg)	Agalsidase β (1,0 mg/kg)	Totaal
2007	14	8	24	46
2008	15	8	26	49
2009	16	7	28	51

2.3 Dosering en duur van de behandeling

Agalsidase a en β worden gebruikt in het kader van langdurige enzymvervangings therapie, waarbij de therapie in principe chronisch wordt gegeven.

Agalsidase a wordt in een dosis van 0,2 mg/kg éénmaal per twee weken toegediend. Agalsidase β wordt in een dosis van 0,2 mg/kg óf 1 mg/kg éénmaal per twee weken toegediend. Onder de subsidieregeling van beide agalsidasen bij de ziekte van Fabry werd gebruik van agalsidase a alleen gesubsidieerd indien het niet in een dosering hoger dan 0,2 mg/kg werd toegepast. Deze clausule was opgenomen met het oog op het grote prijsverschil tussen agalsidase a en β bij een gelijke dosis. Bij opname op de beleidsregel weesgeneesmiddelen geldt een dergelijke restrictie niet waardoor potentieel extra kosten kunnen optreden in het geval besloten wordt om bij falen op therapie met 0,2 mg/kg agalsidase a dosisverhoging toe te passen in plaats van over te stappen op agalsidase β .

2.4 Prijs van het geneesmiddel

De apotheekinkoopprijs van agalsidase β bedraagt € 3.739,56 per 35 mg en €540,- per flacon van 5 mg. Wanneer uitgegaan wordt van een gemiddelde patiënt van 70 kg dan bedragen de kosten per patiënt per jaar €194.000,- bij een dosering van 1,0 mg/kg en € 42.000,- bij een dosering van 0,2 mg/kg.

De apotheekinkoopprijs van agalsidase a bedraagt € 1910,- per 3,5 mg. Wanneer uitgegaan wordt van een gemiddelde patiënt van 70 kg dan bedragen de kosten per jaar € 199.000,- per patiënt bij een dosering van 0,2 mg/kg.

3. Kostenprognose

Volgens opgave van het AMC komen er tussen 2007 en 2009 respectievelijk 46 en 51 patiënten voor langdurige enzymtherapie met agalsidase a of β in aanmerking. Behandeling met 0,2 mg/kg agalsidase a, eens per twee weken, kost circa € 199.000,- per patiënt per jaar. Behandeling met 0,2 mg/kg agalsidase β kost circa € 42.000,- per jaar, behandeling met 1,0 mg/kg kost circa € 194.000,- per jaar. In onderstaande tabel staan de geprognosticeerde kosten weergegeven.

Tabel 2: Overzicht geprognosticeerde kosten agalsidase a en β

Jaar	Agalsidase a		Agalsidase β				Totale kosten agalsidase β (0,2 + 1,0 mg/kg)
	0,2 mg/kg		0,2 mg/kg		1,0 mg/kg		
	Aantal patiënten	Kosten (1 = 1 miljoen euro)	Aantal patiënten	Kosten (1 = 1 miljoen euro)	Aantal patiënten	Kosten (1 = 1 miljoen euro)	
2007	14	2,8	8	0,3	24	4,7	5,0
2008	15	3,0	8	0,3	26	5,1	5,4
2009	16	3,2	7	0,3	28	5,4	5,7

Gebruik van agalsidase a kost circa 3,2 miljoen per jaar. Behandeling met agalsidase β kost circa 5,7 miljoen per jaar. De geprognosticeerde kosten van agalsidase a (Replagal[®]) én agalsidase β (Fabrazyme[®]) voldoen hiermee aan het in de beleidsregel weesgeneesmiddelen gestelde kostencriterium van 5% van de kosten van geneesmiddelen per academisch ziekenhuis.

4. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport agalsidase β (Fabrazyme[®]), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
2. Farmacotherapeutisch rapport agalsidase a (Replagal[®]), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
3. EPAR agalsidase a (Replagal[®]), EMEA London 2005
4. EPAR agalsidase β (Fabrazyme[®]), EMEA London 2005

Vraagstelling doelmatigheidstoets agalsidase alfa (Replagal®) en beta (Fabrazyme®) bij de ziekte van Fabry

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor agalsidase alfa/beta voor de behandeling van de ziekte van Fabry.

<i>Vraagstelling doelmatigheid</i>	Wat is de doelmatigheid van agalsidase alfa en beta in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van de ziekte van Fabry (3 jaar na opname in de beleidsregel)?
<i>Patiëntenpopulatie</i>	Patiënten met de ziekte van Fabry.
<i>Vergelijkende behandeling</i>	De gebruikelijke behandeling voor de ziekte van Fabry, voordat agalsidase alfa en beta beschikbaar waren, is beste ondersteunende zorg. Dat is vooral pijnbestrijding, behandeling met cardiovasculaire middelen, chronische hemodialyse en niertransplantatie.
<i>Effectiviteit</i>	Aantal gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's); aantal gewonnen levensjaren zonder eindorgaanschade (nier- of hartfalen)
<i>Kosten</i>	Alle directe en indirecte medische en niet-medische kosten, met uitzondering van de indirecte medische kosten.
<i>Incrementele kosteneffectiviteit</i>	Kosteneffectiviteitsanalyse KEA (incrementele kosten per gewonnen jaar zonder eindorgaanschade) en KUA kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per QALY).
<i>Model</i>	Markov model. Details zijn nog niet verder uitgewerkt.
<i>Tijdshorizon</i>	Niet duidelijk gedefinieerd, waarschijnlijk levenslang
<i>Doelmatigheidsindicatie</i>	Niet gedefinieerd.
<i>Uitkomstenonderzoek</i>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van agalsidase alfa en beta wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doelmatige toepassing van agalsidase alfa en beta in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<i>Gegevensverzameling doelmatigheid</i>	Alle patiënten met de ziekte van Fabry die behandeld worden met agalsidase alfa en beta en alle onbehandelde patiënten zullen geïnccludeerd worden in een Nederlands register. Van deze patiënten zal informatie worden verzameld over: <ul style="list-style-type: none">• Leeftijd, geslacht, demografie en familieanamnese.• Gebruik van agalsidase alfa en beta en comedatie.• Klinische gegevens. Primaire uitkomstmaat is het jaren uitstel of uitblijven van eindorgaanschade.• Laboratoriumgegevens.• Kwaliteit van leven gegevens met behulp van een EQ-5D en een SF-36 vragenlijst.• Kostengegevens. Alle directe en indirecte medische en niet-medische kosten, met uitzondering van de indirecte

Gegevensverzameling doelmatige toepassing	<p>medische kosten.</p> <p>Gegevens die inzicht geven in de doelmatige toepassing van agalsidase alfa en beta in Nederland zijn:</p> <ul style="list-style-type: none">• Leeftijd, geslacht, demografie en familieanamnese van de gebruikers.• Klachten en symptomen op basis van klinisch en laboratoriumonderzoek.• Gebruik van agalsidase alfa en beta in de praktijk.• Effectiviteit. Primaire uitkomstmaat is het jaren uitstel of uitblijven van eindorgaanschade.• Bijwerkingen zoals de vorming van antistoffen tegen agalsidase alfa en beta en het optreden van infusiereacties.
Duur gegevensverzameling Randvoorwaarden en knelpunten	<p>2,5 jaar</p> <ul style="list-style-type: none">• Beschikbaarheid van een patiëntenregister.• Het verzamelen van (goede) gegevens over patiënten die in de thuissituatie worden behandeld.• Te grote heterogeniteit van de patiënten met de ziekte van Fabry.
Lopend onderzoek en aanvullende gegevens	<p>Mogelijk gebruik internationale data uit vergelijkbare nationale registers voor de ziekte van Fabry.</p>
Eindconclusie	<p>De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor agalsidase alfa en beta bij de ziekte van Fabry voldoende is uitgewerkt. Volgens de CFH zal met name de ontwikkeling van het farmaco-economische model aandacht moeten worden gegeven om zo de resultaten van het uitkomstenonderzoek te kunnen gebruiken voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar. Belangrijke factoren in deze ontwikkeling zijn:</p> <ul style="list-style-type: none">• De opzet van het Markov model waarbij de verschillende gezondheidsstadia worden benoemd en uitgewerkt.• De beschrijving van de basis van de overgangskansen en uitkomsten die in het farmacoeconomische model zullen worden gebruikt. In hoeverre worden deze gebaseerd op het uitkomstenonderzoek en in hoeverre op literatuur of andere patiëntengegevens?• De uitwerking van de scenario-analyses.• Het gebruik van de verdiscontering op basis van de Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹ <p>Tenslotte adviseert de CFH de aanvrager om in het kader van het programma 'Doelmatigheidsonderzoek Dure Geneesmiddelen' in overleg met ZonMW dit uitkomstenonderzoek verder uit te werken.</p>

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen van agalsidase alfa (Replagal®) en beta (Fabrazyme®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van agalsidase alfa en beta, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor agalsidase alfa en beta is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van agalsidase alfa en beta in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over de doelmatige toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoeksofzet: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van agalsidase alfa en beta in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen te komen.

De CFH is zich bewust van het feit dat een vraagstelling doelmatigheidstoets voor een weesgeneesmiddel wordt beoordeeld. In de beoordeling van deze vraagstelling doelmatigheidstoets zal dus rekening moeten worden gehouden met een aantal factoren waarin een weesgeneesmiddel zich mogelijk onderscheidt van andere dure geneesmiddelen.

Dergelijke factoren kunnen zijn:

- zeer kleine aantallen patiënten; maximaal 50 patiënten zullen met agalsidase alfa en beta worden behandeld.
- grote heterogeniteit in de patiëntenpopulatie
- kosten per patiënt voor het geneesmiddel zijn hoog; incrementele kosten per QALY zullen mogelijk ook hoog zijn.
- afwezigheid van een alternatieve behandeling; het gaat hier om een (mogelijk) levensbedreigende ziekte waarvoor geen alternatieven beschikbaar zijn.

Om die reden kan de opzet van het uitkomstenonderzoek, die gebruikt zal worden voor de doelmatigheidstoets, mogelijk enigszins afwijken in vergelijking met die van de dure niet-weesgeneesmiddelen. Bij een eventuele berekening en beoordeling van een incrementele kostenutiliteitsratio zal ook rekening moeten worden gehouden met deze geschetste factoren, mits hiervoor wetenschappelijke argumenten aangedragen worden.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft geen literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van agalsidase alfa en beta uitgevoerd. Wel refereert de aanvrager naar een inventariserend onderzoek dat is verricht in de UK naar de kosteneffectiviteit van enzymtherapie voor de ziekte van Fabry en mucopolysaccharidose type 1.⁴ Additioneel literatuuronderzoek uitgevoerd in PubMed door de CFH op 5 april 2007 met de zoektermen 'agalsidase' en 'ziekte van Fabry' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility' leverde nog een additionele referentie op.⁵

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van agalsidase alfa en beta bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in agalsidase alfa en beta in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doelmatige toepassing van agalsidase alfa en beta in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van agalsidase alfa en beta op de Beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van agalsidase alfa en beta in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van agalsidase alfa en beta op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van agalsidase alfa en beta in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft met name het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheidstoets uitgewerkt (zie paragraaf 5).

Conclusie: De aanvrager heeft het uitkomstenonderzoek uitgewerkt, maar een doelmatigheidsindicatie ontbreekt in de vraagstelling doelmatigheidstoets (zie ook paragraaf 4).

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt niet beschreven in de vraagstelling doelmatigheidstoets. De aanvrager geeft aan dat er op dit moment betrouwbare gegevens ontbreken om een doelmatigheidsindicatie af te geven. Daarbij refereert de aanvrager naar de eerder genoemde publicatie van Connock en co-auteurs. Connock en co-auteurs geven aan dat de gegevens

ontbreken om de kosteneffectiviteit van agalsidase alfa en beta betrouwbaar te schatten. Desondanks wordt in deze publicatie een incrementele kostenutiliteitsratio voor agalsidase beta van £ 252,000 per QALY berekend waarbij in de base-case ervan wordt uitgegaan dat behandeling met agalsidase beta leidt tot volledig herstel van de patiënten. Deze aanname is hoogstwaarschijnlijk een overschatting van het effect van de behandeling en dus zal de incrementele kostenutiliteitsratio in de dagelijkse praktijk waarschijnlijk nog hoger liggen. In een tweede studie van Moore en co-auteurs⁵ wordt het incrementele netto benefit per QALY tussen de \$175.000 en 350.000 geschat. De auteurs concluderen dat op basis van de normaal gebruikte grenzen voor kosteneffectiviteit deze therapie niet kosteneffectief is en niet vergoed zou moeten worden. Daarentegen zijn er volgens deze auteurs andere sociale en ethische argumenten ('rule of rescue' en 'fair cooperation') om deze behandeling toch te vergoeden.⁵

Conclusie CFH: De CFH is van oordeel dat op basis van de beschikbare gegevens een vaststelling van de doelmatigheidsindicatie op dit moment nauwelijks mogelijk is. De CFH adviseert de vraagsteller de publicaties van Connock⁴ en Moore⁵ te gebruiken om vast te stellen welke gegevens noodzakelijk zijn om de doelmatigheid van agalsidase alfa en beta over drie jaar vast te stellen.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van agalsidase alfa en beta in de dagelijkse praktijk te bepalen en de doelmatige toepassing gebruik van agalsidase alfa en beta in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen.

5.1 *Patientenpopulatie*

De aanvrager geeft aan dat voor het uitkomstenonderzoek een register zal worden opgezet waarbij wordt gestreefd om alle bekende Nederlandse patiënten te registreren. Volgens de aanvrager is de opzet van een dergelijk register essentieel om dergelijk onderzoek in de komende jaren te blijven doen. De aanvrager schat dat er in het register (zie tabel 1) een kleine 100 patiënten zullen worden opgenomen, waarbij ongeveer de helft behandeld is. Elk jaar zullen er een paar patiënten bijkomen, waarvan een gedeelte behandeld wordt.

Tabel 1: Patiëntenpopulatie in register

Patiëntgroepen	Aantal in 2007	Verwacht aantal in 2008	Verwacht aantal in 2009
Prevalent ¹	46	49	51
Incident ²	3	2	2
Onbehandeld	45	48	51

¹Gebruikt gedurende het gehele jaar. ²Start met behandeling in dit jaar

5.2 *Vergelijkende behandeling*

De gebruikelijke behandeling voor de ziekte van Fabry, voordat agalsidase alfa en beta beschikbaar was, is beste ondersteunende zorg. Dat is vooral pijnbestrijding, behandeling met cardiovasculaire middelen, chronische hemodialyse en niertransplantatie. Een directe vergelijking tussen de patiënten die behandeld worden met agalsidase alfa en beta en de onbehandelde patiënten is niet mogelijk omdat deze laatste patiënten volgens de huidige criteria (nog) niet aanmerking komen voor behandeling. De meeste van deze patiënten hebben meestal ook nog geen symptomen die aanleiding geven voor behandeling. De onbehandelde patiënten verschillen dus wezenlijk van de behandelde patiënten en ook van de patiënten met beste ondersteunende zorg gebruikelijk voor de introductie van agalsidase

alfa en beta. Het aantal incidente patiënten, dat voor en tijdens behandeling kan worden geëvalueerd, is ook klein (<10). De aanvrager geeft verschillende opties om toch tot een vergelijking tussen behandelde en onbehandelde patiënten te komen waarbij een onderscheid wordt gemaakt met betrekking tot de gegevens die worden verzameld:

- Een retrospectieve *voor-na vergelijking*, waarbij de patiënten op enzymtherapie hun eigen controles zijn. Hoewel er een verschil zal zijn tussen incidente en prevalentie patiënten kan worden aangenomen dat door goede beschikbaarheid van retrospectieve gegevens voor de start van deze uitkomstenstudie gegevens van incidente en prevalentie patiënten gepoold kunnen worden. Daarbij gaat het met name over de verzameling van kosteninformatie. Deze retrospectieve verzameling van kosteninformatie dient dan als controle voor de verzameling van kosteninformatie tijdens de behandeling.
- Een vergelijking van de behandelde en onbehandelde patiënten over de tijd waarbij met name wordt gekeken naar natuurlijk beloop. Hierbij wordt met name naar de gezondheidswinst gekeken. De kwetsbaarheid van deze benadering zit volgens de aanvrager besloten in de redenen waarom de ene patiënt wel wordt behandeld en de ander niet.
- Matching van patiënten voor wie de enzymtherapie wel is geïndiceerd, maar die van deze behandeling afzien, met de patiënten op enzymtherapie. De aanvrager geeft aan dat vooral het geringe aantal patiënten dat voor de matching in aanmerking zal komen een beperkende factor zal zijn.
- Een vergelijking van Fabry patiënten met patiënten met eindstadium nier- en hartfalen. Daarbij wordt met name de kwaliteit van leven en kosten onderzocht.

Tenslotte geeft de aanvrager aan dat bij het gebruik van alle benaderingen een gedetailleerde vastlegging van patientenkenmerken, klinische kenmerken, uitkomsten en zorgvolume (en productieverlies) van belang is en benadrukt hierbij het belang van een centraal patiëntenregister.

5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek

De volgende gegevens worden in het uitkomstenonderzoek verzameld:

- Leeftijd, geslacht, demografie en familieanamnese.
- Gebruik van agalsidase alfa en beta (type agalsidase, dosering, frequentie). Daarnaast zal ook het gebruik van comedicatie worden gemonitord.
- Klinische gegevens. Primaire uitkomstmaat is het aantal levensjaren uitstel of uitblijven van eindorgaanschade. Deze eindorgaanschade wordt zichtbaar doordat patiënten nierfunctievervangende therapie gebruiken of ernstig hartfalen hebben. Daarnaast zal ook specifiek onderzoek worden gedaan naar nierfunctie, hartfunctie, hersenfunctie en bijwerkingen van de enzymtherapie.
- Laboratoriumgegevens. Specifiek onderzoek in bloed en urine naar hematologie, leverenzymen, stapelingsmateriaal en antistofvorming tegen agalsidase alfa en beta.
- Kwaliteit van leven gegevens met behulp van een EQ-5D en SF-36 vragenlijsten.
- Kostengegevens. De aanvrager stelt voor om alle directe en indirecte medische en niet-medische kosten mee te nemen, met uitzondering van de indirecte medische kosten. Argument hiervoor is dat een schatting van de kosten van bijkomende ziekten door levensverlenging bij een dergelijke kleine en heterogene groep te speculatief is. Gegevens zullen worden verzameld door vragenlijsten af te nemen bij patiënten. Kosteninformatie zal in de patiëntenvragenlijsten deels worden gebaseerd op de vragenlijst Ziekte en Werk⁶, waarbij het volume van formele en informele zorg buiten het ziekenhuis, eigen bijdragen, en productieverliezen in kaart worden gebracht. Daarnaast worden de gegevens uit de Fabry registratie en uit de ziekenhuisinformatie systemen gebruikt om de volumes van intramuraal zorggebruik te kwantificeren. Ter berekening van de totale kosten per patiënt worden voor de gegevens uit de patiëntenvragenlijsten hoofdzakelijk de relevante eenheidsprijzen uit de Nederlandse handleiding voor kostenonderzoek gebruikt, waarbij

voor de berekening van de productieverliezen wordt uitgegaan van de frictiekosten benadering.³ De volumegegevens van het intramurale zorggebruik zullen echter aan beschikbare AMC kostprijzen worden gekoppeld, die voor patiënten met de ziekte van Fabry dichter bij de werkelijke kosten zullen liggen dan de richtlijnbedragen uit de handleiding voor kostenonderzoek

De gegevensverzameling vindt plaats op basis van de frequentie van de bezoeken aan de specialist. Deze bezoeken vinden meestal eens per kwartaal plaats. Indien deze bezoeken minder frequent plaatsvinden zal de vraagsteller indien mogelijk ook de patiënten tussentijds een vragenlijst afnemen. Gegevens die niet per vragenlijst worden afgenomen zoals gegevens met betrekking tot het gebruik van intramurale zorg worden continu geregistreerd. Gegevens uit verschillende bronnen (vragenlijst, patiëntenstatussen, laboratoriumgegevens) worden op regelmatige basis gekoppeld.

5.4. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De aanvrager doet een aantal suggesties om de incrementele kostenutiliteit van agalsidase alfa en beta bij de ziekte van Fabry te bepalen. De kosteneffectiviteit en -utiliteit worden op basis van de volgende uitgangspunten bepaald:

- De aanvrager zal een Markov model ontwikkelen om de kosteneffectiviteit en kostenutiliteit van agalsidase alfa en beta te schatten.
- Uitgangspunt is het maatschappelijk perspectief. Zowel directe medisch and directe niet-medische en indirecte niet-medische kosten zullen worden meegenomen (zie paragraaf 5.3).
- Vergelijkende behandeling wordt bepaald in Fabry patiënten met beste ondersteunende zorg.
- Effectiviteit wordt op basis van gegevens uit het uitkomstenonderzoek bepaald. Primaire effectiviteitsmaat is het aantal levensjaren zonder eindorgaanschade. Onder eindorgaanschade wordt met name nierfunctievervangende therapie en hartfalen gevangen. Omdat het aantal patiënten met Fabry en eindorgaanschade in de 2,5 jaar follow-up beperkt zal zijn zullen de kosten en kwaliteit van leven gegevens betrokken worden van patiënten met eindstadium nier- of hartfalen. Daarbij wordt aangenomen dat de kwaliteit van leven en de kosten bij patiënten met eindstadium nier- of hartfalen vergelijkbaar zijn voor patiënten met en zonder daarbij de ziekte van Fabry en neemt aan dat de ernst van het eindstadium nier- of hartfalen de verschijnselen van de ziekte van Fabry zal domineren. De kosten van eindstadium nier- of hartfalen zijn in de literatuur voorhanden en kunnen bovendien worden vastgesteld aan de hand van de zorgconsumptie van historische en toekomstige gevallen binnen de lopende Fabry registratie.
- Utiliteit wordt bepaald met een EQ-5D vragenlijst.
- Dosering van agalsidase alfa en beta op basis van gegevens uit het uitkomstenonderzoek.
- Discontering zal worden toegepast tegen een percentage van 4%. Het is onduidelijk of dit zowel voor de kosten als de effecten geldt.
- Gevoeligheidsanalyses zullen probabilistisch worden uitgevoerd waarbij met name de focus ligt op de heterogeniteit in de onderzoekspopulatie én op de onzekerheid rond de schatters en aannames in het rekenmodel.
- Subgroepanalyse zal plaatsvinden waarbij de beide agalsidases zullen worden vergeleken.

5.5. Doelmatige toepassing van agalsidase alfa en beta in de dagelijkse praktijk

Het uitkomstenonderzoek zal gebruikt worden om een aantal belangrijke aspecten van de doelmatige toepassing van agalsidase alfa en beta bij de ziekte van Fabry in de dagelijkse praktijk vast te leggen. Deze resultaten zullen aansluiten op de reeds eerder gepubliceerde

studie zoals door het AMC is uitgevoerd.⁷ De resultaten die gerapporteerd worden over de doelmatige toepassing kunnen grotendeels worden gebaseerd op de verzamelde gegevens zoals die in paragraaf 5.3 worden genoemd. Belangrijke resultaten die zullen worden verzameld zijn grotendeels identiek aan de gegevens zoals deze in het AMC onderzoek zijn verzameld:

- Leeftijd, geslacht, demografie en familieanamnese van de gebruikers.
- Klachten en symptomen op basis van klinisch en laboratoriumonderzoek. Naast nier- en hartproblemen kan ook worden gekeken naar cerebrale complicaties, doofheid, pijn in handen en voeten en gastro-intestinale klachten.
- Gebruik van agalsidase alfa en beta in de praktijk. Wat zijn de criteria voor start en stop van behandeling, wat is de dosis en wanneer wordt thuisbehandeld?
- Effectiviteit. Primaire uitkomstmaat is het aantal levensjaren zonder eindorgaanschade. Deze eindorgaanschade kan zichtbaar worden gemaakt doordat patiënten nierfunctievervangende therapie gebruiken of ernstig hartfalen hebben. Daarnaast kan naar surrogaatmarkers worden gekeken zoals de HbA1c (biochemische marker) en GFR marker (klinische marker).
- Bijwerkingen. Daarbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan de vorming van antistoffen tegen agalsidase alfa en beta en het optreden van infuusreacties.

Conclusie: De CFH adviseert de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek voor met name het farmaco-economisch rekenmodel verder te ontwikkelen om zo uiteindelijk tot een valide schatting van de incrementele kosteneffectiviteit en kostenutiliteit te kunnen komen. Van belang hierbij zijn de volgende factoren:

- De opzet van het Markov model waarbij de verschillende gezondheidsstadia worden benoemd en uitgewerkt.
- De beschrijving van de basis van de overgangskansen en uitkomsten die in het farmaco-economische model zullen worden gebruikt. In hoeverre worden deze gebaseerd op het uitkomstenonderzoek en in hoeverre op literatuur of andere patiëntengegevens?
- De uitwerking van de scenario-analyses.
- Het gebruik van de verdiscontering op basis van de Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager heeft de uitvoerbaarheid van wat wordt voorgesteld in de vraagstelling doelmatigheidstoets voor agalsidase alfa en beta bij de ziekte van Fabry niet besproken.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de praktische uitvoering van het uitkomstenonderzoek zoals is voorgesteld door de aanvrager, gezien de ervaring van de aanvrager,⁷ goed mogelijk is. Voor de uitvoering van het uitkomstenonderzoek is, zoals de aanvrager schetst, de opzet van een patiëntenregister voor patiënten met de ziekte van Fabry essentieel.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager geeft aan dat de aantallen patiënten met Fabry die behandeld worden met agalsidase alfa of beta te beperkt zijn om een voldoende onderbouwde vergelijking tussen beiden agalsidasen mogelijk te maken.

Conclusie: De CFH onderschrijft het door de aanvrager benoemde knelpunt maar ziet ook nog een aantal andere knelpunten/randvoorwaarden:

- het verzamelen van (goede) gegevens over patiënten die in de thuissituatie worden behandeld.
- te grote heterogeniteit van de patiënten met de ziekte van Fabry.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft aan dat de gegevensverzameling zoals is opgezet voor de AMC studie⁷ kan worden gebruikt om het register voor dit uitkomstenonderzoek op te zetten. Wel geeft de aanvrager aan dat het aan te raden is om ook internationale gegevens over de behandeling van de ziekte van Fabry met agalsidase alfa of beta mee te nemen in dit onderzoek. Dit is met name zinvol in het geval dat de (kosten)effectiviteit van de behandeling met agalsidase alfa en beta in verschillende subgroepen wordt vergeleken. De aanvrager verwijst hierbij naar verschillende registers die zijn opgebouwd door de fabrikanten (<https://www.lsdregistry.net/fabryregistry/>). De aanvrager beschrijft dat deze registers sterk productgeoriënteerd zijn en daarom vergelijkingen tussen agalsidase alfa en beta niet toestaan. Om die reden hoopt de aanvrager dat er in komende jaren ook in andere (Europese) landen nationale ziekteregisters voor de ziekte van Fabry worden opgestart zodat de gegevens van de verschillende landen kunnen worden vergeleken.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat als er internationale data beschikbaar komen via vergelijkbare (nationale) registers in verschillende landen deze gebruikt kunnen worden om met name de (kosten)effectiviteit tussen de verschillende subgroepen behandelde patiënten te vergelijken.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor agalsidase alfa en beta bij de ziekte van Fabry voldoende is uitgewerkt. Volgens de CFH zal met name de ontwikkeling van het farmaco-economische model aandacht moeten worden gegeven om zo de gegevens van het uitkomstenonderzoek te kunnen gebruiken voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar. Belangrijke factoren in deze ontwikkeling zijn:

- De opzet van het Markov model waarbij de verschillende gezondheidsstadia worden benoemd en uitgewerkt.
- De beschrijving van de basis van de overgangskansen en uitkomsten die in het farmaco-economische model zullen worden gebruikt. In hoeverre worden deze gebaseerd op het uitkomstenonderzoek en in hoeverre op literatuur of andere patiëntengegevens?
- De uitwerking van de scenario-analyses.
- Het gebruik van de verdiscontering op basis van de Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹

Tenslotte adviseert de CFH de aanvrager om in het kader van het programma 'Doelmatigheid Dure Geneesmiddelen' in overleg met ZonMW dit uitkomstenonderzoek verder uit te werken.

10. Literatuurlijst

- (1) Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (2) Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (3) Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnpreizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (4) Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement

therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. Health Technol Assess 2006; 10(20):iii-113.

- (5) Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: the limitations of standard economic metrics as exemplified by fabry-anderson disease. Pharmacoeconomics 2007; 25(3):201-208.
- (6) van RL, Essink-Bot ML, Koopmanschap MA, Bonsel G, Rutten FF. Labor and health status in economic evaluation of health care. The Health and Labor Questionnaire. Int J Technol Assess Health Care 1996; 12(3):405-415.
- (7) Hollak C, Vedder A. De ziekte van Fabry in Nederland. Eindrapportage. 2006. Amsterdam, AMC.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 21 mei 2007