

# Farmacotherapeutisch rapport idursulfase (Elaprase®) bij de indicatie mucopolysaccharidose II (syndroom van Hunter)

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel idursulfase (Elaprase®) als gebruikt voor de behandeling van patiënten met mucopolysaccharidose II (MPS II, syndroom van Hunter). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is dit geneesmiddel vergeleken met de best mogelijke ondersteunende zorg.

Idursulfase is een door EU aangewezen weesgeneesmiddel voor de langdurige behandeling van patiënten met mucopolysaccharidose II. De behandeling van deze progressieve en ongeneeslijke stapelingsziekte heeft tot nu toe alleen bestaan uit het verlichten van door de aandoening veroorzaakte klachten en het bestrijden van complicaties door toepassing van fysiotherapie, ademhalingsondersteuning, chirurgische ingrepen en tegen bepaalde symptomen of complicaties gerichte medicamenteuze therapie. De meeste gegevens over idursulfase zijn afkomstig van één gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase II/III onderzoek bij patiënten met de meer chronische vorm van de aandoening (MPS IIB) en bij kinderen met de ernstige en sterk progressieve vorm (MPS IIA) in de leeftijd boven de vijf jaar. Bij deze patiënten leidt de één jaar durende enzymvervangende behandeling met idursulfase (0,5 mg/kg/week) tot een relatief snelle afname van de stapeling van glycosaminoglycanen en de daardoor ontstane orgaanvergroting, in het bijzonder van de lever en milt en mogelijk ook van het hart. Bij een aanzienlijk aantal patiënten worden de normaalwaarden bereikt. Het functionele gevolg van de verminderde stapeling is een graduele, nog altijd beperkte maar wel klinisch relevante verbetering van het inspanningsvermogen en de (gewrichts-)mobiliteit. Het is nog niet duidelijk in welke mate bij verdere behandeling (> 1 jr) het gedurende het eerste behandeljaar bereikte effect behouden blijft of dat nog verdere verbetering optreedt. Ondanks de vele, vaak direct door de toediening van idursulfase veroorzaakte bijwerkingen, wordt het middel over het algemeen redelijk tot goed verdragen. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen regelmatig voor, in het bijzonder gedurende de eerste zes maanden van de behandeling. Bij veel patiënten ontstaan dan ook antilichamen tegen idursulfase. Deze lijken echter niet te zijn gerelateerd aan het optreden van bijwerkingen of het behandelingseffect negatief te beïnvloeden. Gegevens over het effect en de veiligheid van idursulfase op de lange termijn zijn nog maar beperkt beschikbaar. Gegevens over het effect van idursulfase bij jonge kinderen (< 5 jr) met de ernstige en sterk progressieve vorm van mucopolysaccharidose II (MPS IIA) zijn niet voorhanden.

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij patiënten met mucopolysaccharidose IIB en met mucopolysaccharidose IIA die ouder zijn dan 5 jaar leidt enzymvervangende therapie met idursulfase tot een verminderde stapeling van glycosaminoglycanen en wordt hypertrofie van organen als de lever en milt en mogelijk ook het hart tegengegaan. Deze fysiologische veranderingen leiden bij veel patiënten tot een toename van het vermogen tot het leveren van een (nog altijd beperkte) lichamelijke prestatie. Hoewel niet duidelijk is in welke mate de behandeling een blijvend positief effect heeft op de ontwikkeling van de ziekte en de overleving, heeft idursulfase in de aanbevolen dosering ten opzichte van de huidige behandeling van mucopolysaccharidose II een therapeutische meerwaarde.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Recombinant humaan iduronaat-2-sulfatase (idursulfase).
<b>Samenstelling</b>	Idursulfase (2 mg/ml) in een oplossing voor intraveneuze infusie. Per flacon: 6 mg in 3 ml oplossing.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	De langdurige behandeling van patiënten met het syndroom van Hunter (mucopolysaccharidose II, MPS II).
<b>Dosering</b>	De aanbevolen dosis is éénmaal per week 0,5 mg/kg.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Bij het syndroom van Hunter is er sprake van een enzymdeficiëntie (een tekort aan iduronaat-2-sulfatase) die leidt tot de stapeling van dermatan- en heparansulfaat in een groot

	aantal celtypen en weefsels. Door substitutietherapie met idursulfase wordt getracht een zodanige mate van enzymactiviteit te herstellen dat het aanwezige substraat wordt gehydrolyseerd en verdere stapeling wordt voorkomen.
<b>Bijzonderheden</b>	De Europese Commissie heeft idursulfase begin 2001 de status van weesgeneesmiddel toegekend. Het geneesmiddel is geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden omdat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet mogelijk was om volledige informatie betreffende de baten en risico's van dit geneesmiddel te verkrijgen.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Mucopolysaccharidose II (MPS II) of het syndroom van Hunter is een zeldzame erfelijke en aangeboren stofwisselingsziekte die valt onder de lysosomale stapelingsziekten. MPS II wordt veroorzaakt door een gebrek aan activiteit van het enzym iduronaat 2-sulfatase dat betrokken is bij de afbraak van glycosaminoglycanen (mucopolysacchariden). Door het enzymgebrek treedt in de lysosomen stapeling van de glycosaminoglycanen dermatan- en heparinsulfaat op. De aandoening manifesteert zich in verschillende weefsels en organen. Er zijn twee vormen van MPS II: IIA en IIB. Symptomen die bij beide typen voor kunnen komen zijn: het geheel of gedeeltelijk ontbreken van botten door een afwijkende ontwikkeling (dysostose), een kleine lichaamslengte (dwerggroei), grove gelaatstrekken, een vergrote lever, hartklachten en doofheid. De leeftijd waarop deze symptomen tot uiting komen ligt tussen twee en vier jaar. Bij MPS IIA zijn de symptomen zeer ernstig van aard en sterk progressief. De vorm gaat gepaard met een toenemende verstandelijke achteruitgang en het ontstaan van lichamelijke handicaps. De meeste kinderen met MPS IIA overlijden voor het vijftiende levensjaar. MPS IIB is een veel lichtere en trager verlopende vorm. Verstandelijke achteruitgang treedt niet of slechts in beperkte mate op. De levensverwachting ligt bij deze vorm hoger dan bij MPS IIA. De diagnose van MPS II vindt vooral plaats op basis van de aanwezigheid van de bovengenoemde verschijnselen. Een urinetest, waarbij een verhoogd gehalte van mucopolysacchariden gemeten kan worden of door een bloedtest waarbij wordt gekeken naar de activiteit van het enzym iduronaat-2-sulfatase, wordt gebruikt als bevestiging (Neufeld & Muenzer 2001<sup>1</sup>; Warrell et al. 2005<sup>2</sup>).

MPS II is een zeer zeldzame aandoening die bijna alleen bij jongens voorkomt. MPS IIA komt vaker voor dan MPS IIB. Schattingen van het aantal pasgeborenen met deze aandoening lopen uiteen van 1:111.000 tot 1:320.000. In het algemeen wordt uitgegaan van een incidentie van 1:150.000<sup>1,2</sup> (Poorthuis et al. 1999<sup>3</sup>).

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

MPS II is een ongeneeslijke aandoening. De behandeling is gericht op het verlichten van klachten en het bestrijden van complicaties en bestaat uit de best mogelijke ondersteunende zorg, veelal een combinatie van fysiotherapie, ademhalingsondersteuning, chirurgische ingrepen en een tegen bepaalde symptomen en complicaties gerichte medicamenteuze therapie. Door de hoge morbiditeit en mortaliteit wordt beenmergtransplantatie tegenwoordig niet meer beschouwd als een reëel toepasbare behandelingsmogelijkheid<sup>1,2</sup>.

#### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de 1B-tekst<sup>4</sup>, het EPAR<sup>5</sup> en/of artikelen die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de beoordeling is op 1 maart 2007 de literatuur onderzocht (Medline via PUB-Med en de Cochrane Library). Zoektermen waren Hunter syndrome, MPS en mucopolysaccharidose al of niet in combinatie met idursulfase. Het onderzoek leverde geen aanvullende referenties op.

## 4. Therapeutische waarde

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

### 4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid en effectiviteit van enzymsubstitutie therapie met idursulfase zijn onderzocht in een tweetal gerandomiseerde klinische onderzoeken waaraan in totaal iets meer dan 100 patiënten deelnamen<sup>5</sup>.

De belangrijkste uitkomstparameters betroffen het gehalte van glycosaminoglycanen in de urine (surrogaat voor de mate van klaring van dit stapelingsproduct uit de lysosomen) en het inspanningsvermogen van de patiënt als onder meer gemeten met een 6- of 12-minuten looptest. Daarbij werd de longfunctie beoordeeld door meting van de geforceerde vitale capaciteit (FVC) en het expiratoir secondevolume (FEV1). Aanvullende uitkomstparameters zijn onder meer de grootte van de lever en milt, de omvang van het linkerventrikel (LVMI), de mate waarin gewrichten functioneren (gewrichtsmobiliteit), de aanwezigheid van gewrichtspijn en -stijfheid, obstructie van de bovenste luchtwegen, handvaardigheid en gezichtsscherpte<sup>5</sup>.

In een gerandomiseerd, dubbelblind *fase-I/III* onderzoek (Muenzer et al. 2007<sup>6</sup>) werden 12 patiënten in drie groepen verdeeld. In iedere groep (0,15, 0,5 of 1,5 mg/kg idursulfase, IV, éénmaal per twee weken) werden drie patiënten met idursulfase behandeld. De vierde patiënt kreeg een placebobehandeling. Na 24 weken werden de met placebo behandelde patiënten overgezet naar idursulfase en gingen alle patiënten over naar een open vervolgonderzoek met een totale duur van 52 weken. De daling van het gehalte aan glycosaminoglycanen in de urine (tov. de uitgangswaarde) was het primaire eindpunt bij dit onderzoek. Secundaire eindpunten waren de omvang van de lever en milt, het resultaat van de 6-minuten looptest, de longfunctie (FVC), de gewrichtsmobiliteit, de omvang van het hart (als LVMI) en de hartfunctie en de mate waarin de slaap door ademhalingproblemen werd onderbroken<sup>5,6</sup>.

Wat betreft leeftijd en ernst van de aandoening bestonden er aanmerkelijke verschillen tussen de vier behandelgroepen: de met idursulfase 0,15 en 1,5 mg/kg behandelde patiënten waren onder meer veel jonger dan de met 0,5 mg/kg en placebo behandelde patiënten. In de met 0,5 mg/kg behandelde groep waren ook twee van de vier patiënten getracheotomiseerd. Bij de meeste patiënten was de lever matig tot sterk vergroot en de longfunctie matig tot sterk verminderd. Bij aanvang van het onderzoek was echter bij alle patiënten het gehalte aan glycosaminoglycanen in de urine sterk verhoogd<sup>5,6</sup>.

Hoewel bij de laagste dosering het effect geleidelijker tot stand kwam dan bij de twee hogere doseringen was na 12 weken het gehalte aan glycosaminoglycanen in de urine bij alle met idursulfase behandelde patiënten in gelijke mate gedaald tot 40-60% van de uitgangswaarde. De resultaten van alle actief behandelde patiënten zijn daarom ook gepoold. Gedurende volgende 12 weken en tijdens het open vervolgonderzoek bleef het effect op het na 12 weken bereikte niveau behouden ( $P < 0,001$  tov. de uitgangswaarde). Dit patroon was ook bij de andere parameters waarneembaar. Op basis van de gepoolde evaluatie leidde de behandeling met idursulfase ook tot een significante afname van de omvang van de lever en milt ( $P < 0,0001$ ) en een toename van de in zes minuten afgelegde afstand met ongeveer 50 m ( $> 10\%$ ;  $P=0,013$ ). Vooral vanwege de onderlinge verschillen tussen de patiënten konden éénduidige verbeteringen van de longfunctie, de gewrichtsmobiliteit en de doorslaaptijd niet worden vastgesteld. Bij patiënten met hypertrofie van het linkerventrikel ( $N=6$ ) was deze na 12 maanden enigszins afgenomen. Bij de overige patiënten was wel ( $N=2$ ) of geen ( $N=4$ ) hypertrofie opgetreden<sup>5,6</sup>.

Bij het tweede onderzoek, een gerandomiseerd, dubbelblinde *fase-II/III* studie (Muenzer et al. 2006<sup>7</sup>), werd het effect van wekelijkse ( $N=32$ ) of tweewekelijkse ( $N=32$ ) behandeling met 0,5 mg/kg idursulfase, IV, vergeleken met placebo ( $N=32$ ) over een periode van één jaar<sup>4,6</sup>. Het primaire onderzoekseindpunt was een uit de resultaten van de longfunctie- (FVC) en inspanningstest (6 minuten loopafstand) samengestelde prestatie-index. Secundaire parameters waren de daling van het gehalte aan glycosaminoglycanen in de urine (tov. de uitgangswaarde), de omvang van de lever en milt, de afzonderlijke resultaten van de 6-minuten looptest en de longfunctie (FVC), en de gewrichtsmobiliteit. De drie patiëntengroepen waren onderling goed vergelijkbaar. Binnen de groepen waren patiënten gestratificeerd naar leeftijd (5-11 jr, 12-18 jr en

19-31 jr) en de ernst van de aandoening (ziektescore op basis van het gescoorde resultaat van de longfunctie- (FVC: als percentage van de voorspelde waarde en absoluut) en de 6-minuten looptest. Alle patiënten voldeden aan vooraf vastgelegde ziektecriteria en hadden een FVC die minder dan 80% van de voorspelde waarde bedroeg<sup>5,7</sup>.

Door de behandeling met idursulfase was het gemiddelde gehalte aan glycosaminoglycanen in de urine na 18 weken ten opzichte van placebo scherp gedaald ( $P < 0,0001$ ). Voor de resterende duur van het onderzoek bleef deze afname behouden. Na één jaar behandelen was bij ongeveer 40% van de met idursulfase behandelde patiënten het gehalte van glycosaminoglycanen genormaliseerd. Ten opzichte van placebo nam het gemiddelde volume van lever en de milt met ongeveer 25% af ( $P < 0,001$ ). Bij ongeveer 80% van de patiënten was het volume van de lever al na 18 weken genormaliseerd. Het effect van de wekelijkse behandeling was hierbij iets groter dan dat van de tweewekelijkse behandeling<sup>5,7</sup>.

De behandeling met idursulfase leidde tot een gemiddelde toename van de loopafstand die voor de tweewekelijkse dosering al na 18 weken maximaal was en daarna gelijk bleef (ca. 30m: niet significant tov. placebo). Bij wekelijks behandelde patiënten nam de afstand in de tijd toe. Na één jaar bedroeg de gemiddelde toename  $44 \pm 12$  m ( $P = 0,0131$ ). Bij wekelijks behandelde patiënten nam ook de gemiddelde relatieve FVC toe. De toename was echter niet significant. Wel significant verschillend van het door de placebobehandeling bereikte effect was de absolute toename van de FVC. Na één jaar was deze maximaal ( $0,22 \pm 0,05$  vs  $0,06 \pm 0,03$  liter;  $P = 0,0011$ ). Het effect van tweewekelijks toegediend idursulfase op deze parameter was niet verschillend van dat van placebo. De waarden van de prestatie-index voor de wekelijkse (1) en de tweewekelijkse behandeling waren significant hoger dan de voor placebo berekende waarde (verschil 1:  $18,96 \pm 6,47$ ;  $P = 0,0049$ ; verschil 2:  $12,86 \pm 6,17$ ;  $P = 0,04161$ ). Het verschil tussen de waarden van de beide behandelingen was echter niet significant ( $P = 0,1329$ ). Wat betreft de gewrichtsmobiliteit leidde de behandeling met idursulfase alleen tot een significante verbetering van de beweeglijkheid van de ellebogen ( $P = 0,0476$ )<sup>5,7</sup>.

**Discussie:** de behandeling met idursulfase leidt in ongeveer drie maanden tot een daling van het gehalte van glycosaminoglycanen in de urine en een afname van het volume van vooral de lever en ook de milt. Het bereikte resultaat blijft daarna gedurende de duur van de behandeling behouden. Veel patiënten bereiken hierbij de normaalwaarden of waarden die in de buurt van de bovengrenzen liggen. De behandeling lijkt een positief effect te hebben op de ontwikkeling van cardiale hypertrofie.

Zoals tot uitdrukking gebracht door het resultaat van de inspanningstest leidt de behandeling met idursulfase vaak tot verbetering van het (nog altijd beperkte) inspanningsvermogen en een grotere (gewrichts-)mobiliteit. Er is hierbij een onderliggende bijdrage van een verbeterde longfunctie. De gewrichtsmobiliteit verbeterde slechts in beperkte mate. Het beste resultaat werd bereikt door patiënten wekelijks met idursulfase (0,5 mg/kg) te behandelen<sup>5,7</sup>. Zoals in het EPAR wordt opgemerkt, wordt uit de resultaten van de beide onderzoeken niet duidelijk of het geregistreerde doseringsschema optimaal is. Mogelijk dient de aanvangsdosering te worden verhoogd en/of kan worden volstaan met een lagere onderhoudsdosering<sup>5</sup>.

Bij het fase II/III onderzoek bleek dat de behandeling met idursulfase bij alle leeftijdsgroepen tot functionele verbeteringen leidt. Het is echter niet duidelijk of en in welke mate er tussen jonge en oudere patiënten verschillen waren<sup>5,7</sup>. Ook is het effect van idursulfase bij zeer jonge patiënten ( $< 5$  jr) met de doorgaans zwaarste vorm van de ziekte waarbij ook ernstige neurologische problemen optreden (zie 3.a) niet onderzocht<sup>5</sup>. Hoewel de behandeling bedoeld is voor de lange termijn, zijn nog maar in beperkte mate gegevens bekend over de effectiviteit op de lange duur ( $> 1$  jr)<sup>5</sup>.

**Conclusie:** bij patiënten met MPS II leidt een één jaar durende enzymvervangende behandeling met idursulfase (0,5 mg/kg/week) tot een relatief snelle en blijvende afname van de stapeling van glycosaminoglycanen en het optreden van orgaanvergroting, in het bijzonder van de lever en milt en mogelijk ook van het hart. Bij veel patiënten vallen de waarden van deze parameters binnen de grenzen van de normaalwaarden of benaderen de bovengrens. Het functionele gevolg van deze fysiologische normalisering is een graduele en klinisch relevante verbetering van het (nog altijd beperkte) inspanningsvermogen en de (gewrichts-)mobiliteit. Het is niet duidelijk in welke mate bij verdere behandeling ( $> 1$  jr) het bereikte effect behouden blijft of dat nog verdere functionele verbetering optreedt. Inzicht in lange termijn-effecten op de kwaliteit van leven en de overleving

ontbreekt. Gegevens over het effect van de behandeling bij jonge kinderen (< 5 jr) met MPS IIA zijn op dit moment niet voorhanden.

#### **4.b. Bijwerkingen**

De behandeling met idursulfase werd over het algemeen goed verdragen. Vooral als gevolg van de ziekte en de toedieningswijze kwam het bij veel patiënten tot lichte en matig ernstige bijwerkingen. Geen van de patiënten in de met idursulfase behandelde groepen staakte echter de behandeling als gevolg van bijwerkingen<sup>5-7</sup>.

De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, huidreacties (jeuk, pijn, uitslag en zwelling) op de infusieplaats, koorts, hoesten, buikpijn en misselijkheid, infecties van de bovenste luchtwegen en verhoging van de bloeddruk. Het bijwerkingenpatroon van met idursulfase behandelde patiënten verschilde nauwelijks van dat van de met placebo behandelde groep. Anafylactische reacties konden over het algemeen goed worden tegengegaan door verlaging van de infusiesnelheid of het toedienen van antihistaminica, antipyretica of steroïden. Bij het met idursulfase uitgevoerde fase II/III onderzoek werden 49 ernstige bijwerkingen geregistreerd. Deze waren gelijkelijk over de behandelgroepen verdeeld. Slechts drie hiervan werden direct aan de toediening van de medicatie toegeschreven (idursulfase: 2; placebo: 1). Voorzover bekend is het patroon van bijwerkingen van idursulfase in de open vervolgonderzoeken gelijk aan dat van de gecontroleerde onderzoeken<sup>4-7</sup>.

Infusie-gerelateerde bijwerkingen traden vooral op gedurende de eerste zes maanden van de behandelingen, in het bijzonder bij idursulfase-IgG-positieve patiënten (ca. 50%)<sup>4,5</sup>. Er bestaat mogelijk een verband tussen de aanwezigheid van antilichamen, het optreden van infusiereacties van de luchtwegen en de aanwezigheid van een verminderde longfunctie (FEV<sub>1</sub> ≤ 40%)<sup>5</sup>.

Conclusie: idursulfase wordt over het algemeen goed verdragen. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen regelmatig voor, vooral gedurende de eerste zes maanden van de behandeling. Door de infusiesnelheid te verlagen en/of adequate premedicatie toe te dienen zijn deze bijwerkingen grotendeels te voorkomen en/of behandelbaar. Bij ongeveer de helft van de patiënten ontstaan antilichamen (IgG) tegen idursulfase. Dit lijkt echter geen nadelige invloed te hebben op het optreden van bijwerkingen of het behandelresultaat. Lange termijn gegevens over de veiligheid van idursulfase zijn nog maar beperkt beschikbaar.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Gegevens over het effect van de behandeling met idursulfase op de kwaliteit van leven zijn niet beschikbaar.

#### **4.d. Ervaring**

Idursulfase is een nieuw geneesmiddel voor een zeldzame aandoening. De registratie is onder uitzonderlijke omstandigheden tot stand gekomen. Wereldwijd worden volgens de fabrikant meer dan 220 patiënten behandeld. Ongeveer de helft hiervan leeft in Europa. In Nederland is tot nu toe maar één patiënt met idursulfase behandeld (opgave fabrikant/Erasmus MC).

Conclusie: de ervaring met idursulfase is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Er is geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van idursulfase bij kinderen jonger dan vijf jaar. De CHMP benadrukt echter dat het gezien het progressieve karakter van de aandoening essentieel is om ook jonge patiënten (< 5 jr) met de ernstige vorm van het Hunter syndroom (MPS IIA) met idursulfase te behandelen<sup>5</sup>.

Idursulfase dient alleen in een voor de behandeling van lysosomale stapelingsziekten gespecialiseerde kliniek te worden gebruikt. Bij toediening dient reanimatieapparatuur voor ingrijpen in medische noodsituaties voorhanden te zijn. Anders dan overgevoeligheid voor idursulfase of één van de hulpstoffen zijn er geen contra-indicaties voor de toepassing van dit geneesmiddel<sup>6</sup>.

Er zijn gegevens bekend over het gebruik van idursulfase in patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie. Aanvullend onderzoek is nodig om het optimale doseringsschema vast te stellen<sup>5</sup>.

Conclusie: idursulfase is algemeen toepasbaar.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Idursulfase dient iedere week middels een één tot drie uur durend infuus te worden toegediend.

### **5. Overige overwegingen**

#### **5.a. Kosten**

Idursulfase wordt op de markt gebracht in flacons met 3 ml oplossing (2 mg/ml). Eén flacon kost € 2.925,00 (AIP, ex. BTW). Voor een patiënt van 12-24 kg (2 flacons per behandeling) bedragen de jaarlijkse kosten € 304.200,00. Op jaarbasis komt hier per meer of minder gebruikte flacon € 152.100,00 bij of nemen de kosten met dit bedrag af.

#### **5.b. Bijzonderheden**

De fabrikant is gehouden het effect en de veiligheid van het gebruik van idursulfase op de lange termijn te onderzoeken en daarbij specifiek onderzoek te doen naar het effect van antilichaamvorming, de optimale dosering en de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van het gebruik bij kinderen jonger dan vijf jaar<sup>5</sup>. Ter bestudering van de effectiviteit en de veiligheid op de lange termijn worden alle met idursulfase behandelde patiënten wereldwijd gevolgd (Hunter Outcome Survey)<sup>5</sup>. Alle Nederlandse patiënten worden behandeld in het Erasmus MC te Rotterdam.

Doordat de beperkte beschikbaarheid van gegevens wordt veroorzaakt door de zeldzaamheid van de aandoening in combinatie met het progressieve karakter van de aandoening, de grote inter-individuele heterogeniteit in symptomen en leeftijd heeft de EMEA de voorlopige balans tussen werkzaamheid en veiligheid van idursulfase positief beoordeeld<sup>5</sup>.

### **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van idursulfase**

#### **6.a. Claim van de fabrikant**

Enzymvervangende therapie met idursulfase heeft een therapeutische meerwaarde voor patiënten met MPS II voor wie op dit moment geen alternatieve behandeling is.

#### **6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Bij patiënten met MPS II (MPS IIB en MPS IIA indien > 5 jr) leidt enzymvervangende therapie met idursulfase tot een verminderde stapeling van glycosaminoglycanen en wordt hypertrofie van organen als de lever en milt, en mogelijk ook het hart tegengegaan. Deze fysiologische veranderingen leiden bij veel patiënten tot een toename van het vermogen tot het leveren van een (nog altijd beperkte) lichamelijke prestatie. Het is niet duidelijk of het effect van idursulfase ook op de lange termijn behouden blijft. Er zijn geen gegevens bekend over het effect van idursulfase bij jonge kinderen (< 5 jr) die lijden aan de sterk progressieve vorm van MPS II (MPS IIA).

### **7. CFH-advies**

Ondanks het ontbreken van gegevens over de effecten van enzymvervangende therapie met idursulfase op de lange termijn (> 1 jaar) kan deze behandeling vanwege het doorgaans positieve effect op het beloop van de aandoening worden toegepast bij patiënten met mucopolysaccharidose II. Gegevens over het effect van idursulfase bij jonge kinderen (< 5 jr) met de sterk progressieve vorm van mucopolysaccharidose II (MPS IIA) zijn nog niet beschikbaar.

### **8. Literatuur**

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th Ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp 3421-3452.
2. Warrell DA, Cox TM, Futh JD, Benz EJ. Lysosomal storage diseases (11.8/19.1). Oxford Textbook of Medicine, 4th Ed, Oxford University Press, Oxford, UK, 2005, Vol. 2: pp 350-357; Vol. 3:155-156.
3. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Human Genet 1999; 281:151-156.
4. 1B-tekst idursulfase. EMEA, London, 2007 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
5. EPAR idursulfase. EMEA, London, 2007 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
6. Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab 2007; 90:329-337.

7. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006; 8:465-473.

*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 gebruik idursulfase (Elaprase™)

### 1. Inleiding

NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor idursulfase (Elaprase™) in 2007. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen vastgelegde kosten criterium. 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 in academische ziekenhuizen. 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 in academische ziekenhuizen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische waarde 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

### 2. Uitgangspunten

#### 2.1 Indicatie

De indicatie waarvoor de CFH een therapeutische waarde voor idursulfase ziet bestaat uit de behandeling van patiënten met het syndroom van Hunter.

#### 2.2 Aantal Patiënten

Vanwege de gecentraliseerde behandeling van het syndroom van Hunter in Nederland is het aantal patiënten in Nederland met het syndroom van Hunter goed in te schatten door het Erasmus MC. Volgens het Erasmus MC zijn op dit moment 10-14 patiënten bekend. Op dit moment gebruikt 1 patiënt idursulfase binnen studieverband, terwijl momenteel nog 9 patiënten behandeling behoeven. Het Erasmus MC verwacht dat aan het eind van 2007 als behandeling van idursulfase beschikbaar is in totaal 14 patiënten behandeld zullen worden. Potentieel zullen alle patiënten waarbij het syndroom van Hunter is vastgesteld met idursulfase behandeld worden.

Per jaar wordt er volgens het Erasmus MC circa 1 baby met het syndroom van Hunter geboren. Over 3 jaar verwacht het Erasmus MC dan ook 16 patiënten met het syndroom van Hunter in behandeling te hebben.

Momenteel is geen klinische ervaring met de behandeling van kinderen jonger dan 5 jaar. In een op last van de EMEA uitgevoerde studie, onderdeel van de Hunter Outcome Survey, zullen gegevens voor kinderen beneden de 5 jaar beschikbaar komen. De leeftijdsopbouw van de te behandelen patiënten is niet beschreven in het dossier van de aanvrager. Uit het dossier valt op te maken dat het Erasmus MC alle patiënten waarbij het syndroom van Hunter is vastgesteld wil behandelen, ongeacht de leeftijd.

#### 2.3 Kosten van het geneesmiddel

1 flacon van 3 ml idursulfase met 6 mg idursulfase kost € 2925,- Per mg bedragen de kosten € 488,-. Voor een gemiddelde patiënt met het syndroom van Hunter bedragen de kosten per jaar ongeveer € 600.000, -.



Hierbij wordt uitgegaan van een dosering van 0,5mg/kg per week en een gemiddeld lichaamsgewicht van 40 kg. De optimale dosering en doseringsfrequentie moet in de praktijk worden vastgesteld, voor sommige patiënten zullen aanpassingen van de dosis nodig zijn. De werkelijke kosten zouden in de praktijk iets hoger kunnen uitvallen.

### **3. Kostenprognose**

Het potentiële gebruik van idursulfase bij de ongeveer 16 patiënten met het syndroom van Hunter kost circa € 9.600.000,-.

In deze prognose zitten een tweetal onzekere aannames verwerkt. Allereerst wordt er van een gemiddelde dosering van 0,5 mg/kg per week uitgegaan terwijl in de praktijk de optimale dosering en doseringsfrequentie bij de verschillende verschijningsvormen van het syndroom van Hunter nog nader onderzocht moeten worden. Verder wordt bij deze berekening aangenomen dat alle patiënten behandeld worden en dat deze patiënten 100% therapietrouw zijn. Het is niet ondenkbaar dat een gedeelte van deze patiënten vanwege therapiefalen de behandeling eerder zal staken.

### **4. Referenties**

1. EPAR idursulfase Elapraxe™ EMEA London 2007

## Vraagstelling doelmatigheidstoets idursulfase (Elaprase™) bij het syndroom van Hunter

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor idursulfase voor de behandeling van het syndroom van Hunter.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van idursulfase in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van het syndroom van Hunter (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Patiënten met het syndroom van Hunter (of wel Mucopolysaccharidose (MPS) type II).
<b>Vergelijkende behandeling</b>	De gebruikelijke behandeling voor het syndroom van Hunter, voordat idursulfase beschikbaar was, is beste ondersteunende zorg. Dit is symptoombestrijding en omvat onder andere fysiotherapie, logopedie, gehoorapparaten, ademhalingsondersteuning en chirurgische ingrepen.
<b>Effectiviteit</b>	Uit de MPS registratie van klinische- en patiëntgebonden gegevens zullen de volgende uitkomsten gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid: mobiliteit/uthoudingsvermogen; grootte van lever en milt; de mate van bewegingsbeperking van de gewrichten; en algemeen dagelijks functioneren (ADL)/ mate van handicap/ kwaliteit van leven.
<b>Kosten</b>	Direct medische kosten en niet-medische kosten, evenals de indirecte medische en niet medische kosten.
<b>Incrementele kosteneffectiviteit</b>	Een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten voor de gedefinieerde klinische effectparameters worden uitgedrukt.
<b>Model</b>	In ontwikkeling; zal gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid.
<b>Tijdshorizon</b>	Maximaal drie jaars follow-up gegevens, langere analyse perioden mogelijk met behulp van het model.
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	Er wordt een grove schatting gegeven van de te verwachten effectiviteit en kosten.
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van idursulfase wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doelmatige toepassing van idursulfase in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<b>Gegevensverzameling doelmatigheid</b>	Alle patiënten met het syndroom van Hunter die behandeld worden met idursulfase en alle onbehandelde patiënten worden geïncludeerd in een Nederlands MPS registratiesysteem. Waarbij de volgende informatie wordt verzameld: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectiviteit en werkzaamheid van de enzymtherapie betreffende de volgende eindpunten: overleving; uthoudingsvermogen; beweeglijkheid van de gewrichten; hartfunctie; longfunctie; apneu-syndroom en beademingsbehoefte; GAG-waarden in de urine; grootte van lever en milt; morfometrie gelaat; mentaal en sociaal</li> </ul>

- functioneren; ADL, mate van handicap, kwaliteit van leven
- Inventarisatie van kosten: kosten gebruik van idursulfase, aanvullende kosten enzymtherapie, kosten ondersteunende behandeling en indirecte kosten.

### ***Gegevensverzameling doelmatige toepassing***

De volgende stappen worden beschreven ten einde inzicht te krijgen in de doelmatige toepassing van idursulfase in Nederland:

1. In kaart brengen van de Nederlandse patiëntenpopulatie voor wat betreft ernst van de aandoening en mate van handicap
2. Actualiseren van follow-up onderzoek
3. Bepaling therapeutische waarde en veiligheid idursulfase
4. Ontwikkelen indicatierichtlijnen en stopcriteria
5. Kostenoverzicht: kosten idursulfase, bijkomende kosten van de behandeling en van ondersteunende maatregelen
6. Optimaliseren van dosering en zonodig dosisaanpassingen
7. Opstellen protocol voor en coördinatie van regionale en thuisbehandeling.

Vanwege het geringe aantal patiënten zullen ook gegevens uit internationale studies gebruikt worden.

### ***Duur gegevensverzameling***

Het MPS registratiesysteem betreft een langdurig follow-up onderzoek, waarin elke Nederlandse patiënt met het syndroom van Hunter moet worden geregistreerd conform de voorgestelde standaard aanpak.

### ***Randvoorwaarden en knelpunten***

- De gegevensverzameling wordt bemoeilijkt door het lage aantal patiënten.
- De vergelijkende behandeling betreft een scala aan behandelingen gericht op symptoombestrijding.
- De grote variatie in natuurlijk beloop van het syndroom van Hunter gaat gepaard met een grote variatie in kosten.
- De periode van het uitkomstenonderzoek is waarschijnlijk te kort om het volledige effect van de behandeling in kaart te brengen.
- Utiliteitsmetingen en dus ook kostenutiliteitsanalyses zijn niet goed uitvoerbaar.

### ***Lopend onderzoek en aanvullende gegevens***

De internationale Hunter Outcome Survey wordt gebruikt voor het verkrijgen van additionele klinische- en veiligheidsgegevens.

### ***Eindconclusie***

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor idursulfase bij het syndroom van Hunter voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht:

*Patiëntenpopulatie.* Het aantal patiënten en de populatie (leeftijdsopbouw, mate van handicap, ernst van de aandoening) moet duidelijk beschreven worden in het uiteindelijke dossier.

*Vergelijkende behandeling.* De vergelijkende behandeling moet goed omschreven worden. De effectiviteit- en kostengegevens voor ondersteunende zorg dienen transparant gerapporteerd te worden.

*Uitkomstmaten.* De effectiviteitsparameters op basis waarvan de incrementele kosteneffectiviteit wordt gebaseerd betreffen mobiliteit/uthoudingsvermogen; grootte van lever en milt; de mate van bewegingsbeperking van de gewrichten; en algemeen dagelijks functioneren (ADL)/ mate van handicap/ kwaliteit van leven.

*Kosten-effectiviteit.* Ten einde een lange termijn uitspraak mogelijk te maken verdient het aanbeveling de kosten-effectiviteits analyses middels een model door te rekenen.

## 1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen van idursulfase (Elaprase™). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van idursulfase, conform de richtlijnen voor farmaconeconomisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor idursulfase 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 idursulfase 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
- Onderzoekopzet: 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 idursulfase in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen te komen.

Deze vraagstelling doelmatigheidstoets betreft een weesgeneesmiddel. Voor de beoordeling houdt de CFH rekening met factoren waarin een weesgeneesmiddel zich mogelijk onderscheidt van andere dure geneesmiddelen, zoals:

- Zeer kleine aantallen patiënten; maximaal 16 patiënten zullen met idursulfase worden behandeld.
- Heterogene patiëntenpopulatie
- Hoge geneesmiddelkosten per patiënt, wat vaak impliceert dat de incrementele kosteneffectiviteit ook hoog is.
- Geen alternatieve behandeling; het betreft een (mogelijk) levensbedreigende ziekte waarvoor geen alternatieve behandelingsopties zijn.

Om deze redenen kan de opzet van het uitkomstenonderzoek, dat gebruikt zal worden voor het vaststellen van de doelmatigheid van weesgeneesmiddelen, enigszins afwijken van het uitkomstenonderzoek voor dure niet-weesgeneesmiddelen. Bij het beoordelen van een incrementele kosteneffectiviteitsratio zal rekening gehouden worden met de hierboven geschetste aspecten mits wetenschappelijk onderbouwd in het dossier door de aanvrager.

## 2. Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van idursulfase is niet uitgevoerd.

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 idursulfase bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in idursulfase 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 idursulfase in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van idursulfase in 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 idursulfase 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 idursulfase 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 vooral 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 idursulfase in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft vooral het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven. Voor de doelmatigheidsindicatie wordt een grove inschatting gegeven, te weten: de verwachte effectiviteit gebaseerd op de registratiestudies en de verwachte medicatiekosten voor idursulfase gebaseerd op het aantal te behandelen patiënten.

Conclusie: De aanvrager heeft de zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling beschreven, waarbij de opzet van het uitkomstenonderzoek nader is uitgewerkt.

### 4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt in grote lijnen beschreven in de vraagstelling doelmatigheidstoets. Op basis van de huidige gegevens is een nauwkeuriger vaststelling van de doelmatigheidsindicatie niet goed mogelijk. Aanvullende gegevens vooral gericht op de effectiviteit van behandeling met idursulfase zijn hiervoor nodig.

Conclusie CFH: De afgegeven beschrijving van de doelmatigheidsindicatie volstaat. De CFH is van oordeel dat op basis van de beschikbare gegevens een vaststelling van de doelmatigheidsindicatie niet goed mogelijk is.

### 5. Uitkomstenonderzoek

Het door de aanvrager beschreven uitkomstenonderzoek wordt gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van idursulfase in de dagelijkse praktijk vast te stellen en de doelmatige toepassing van idursulfase in de dagelijkse Nederlandse praktijk te bepalen.

### **5.1. Patiëntenpopulatie**

De patiëntenpopulatie die wordt bestudeerd in de doelmatigheidstoets zal alle patiënten met het syndroom van Hunter in Nederland bevatten. De aanvrager verwacht in 3 jaar 16 patiënten te kunnen includeren in het MPS registratiesysteem<sup>4</sup> (zie paragraaf 5.3). Dit aantal is aan de lage kant om een goede doelmatigheidstoets uit te voeren, zeker gezien het feit dat het natuurlijke beloop van het syndroom van Hunter een grote variatie vertoont. Voor de effectiviteitsgegevens en de kwaliteit van leven gegevens zullen dan ook gegevens uit de internationale Hunter Outcome Survey<sup>5</sup> gebruikt worden. Aangezien de richtlijnen voor de registratie van deze patiënten internationaal zijn afgestemd kunnen deze gegevens gebruikt worden voor de Nederlandse doelmatigheidstoets.

Aandachtspunten voor het uiteindelijke dossier (tijdstip t=3 jaar):

- De aanvrager moet aangeven of het aantal geïncludeerde patiënten voldoende is voor het doen van een betrouwbare uitspraak over de doelmatigheid van idursulfase.
- De aanvrager moet de opbouw van de patiëntenpopulatie aangeven (leeftijd, ernst van de aandoening, mate van handicap)
- De aanvrager moet aangeven in hoeverre buitenlandse patiënten zijn meegenomen, en of deze buitenlandse patiënten vergelijkbaar zijn met de Nederlandse patiënten.

### **5.2. Vergelijkende behandeling**

De vergelijkende behandeling is de standaardbehandeling die gegeven werd aan patiënten met het syndroom van Hunter vóórdat de behandeling met idursulfase mogelijk was. Het gaat hierbij om symptoombestrijding zoals fysiotherapie, logopedie, gehoorapparaten, ademhalingsondersteuning en chirurgische ingrepen. Het is niet duidelijk hoe het gebruik van deze 'zorgvormen' voor de patiënten met het syndroom van Hunter is. Het is essentieel dat een representatieve vergelijkende behandeling wordt meegenomen in de uiteindelijke beoordeling van de doelmatigheid van idursulfase. Verder is het onduidelijk of ná de komst van idursulfase de ondersteunende therapie voorlopig een rol zal blijven spelen in de behandeling van het syndroom van Hunter.

Aandachtspunten:

- De aanvrager dient in het uiteindelijke dossier (op het tijdstip t=3 jaar) aan te geven hoe de vergelijkende behandeling is opgebouwd, en of dit representatief is voor de totale populatie patiënten met het syndroom van Hunter.
- De aanvrager dient daarbij tevens aan te geven of symptoombestrijding plaatsvindt naast behandeling met idursulfase.

### **5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek ten behoeve van doelmatigheid**

De aanvrager beschrijft een prospectieve studie, het MPS registratiesysteem, waarin alle in Nederland bekende patiënten met het syndroom van Hunter geïncludeerd worden. Deze studie bevat zowel met idursulfase behandelde als onbehandelde patiënten, evenals gegevens van overleden patiënten, en is opgezet als een langdurige follow-up studie. Het MPS registratiesysteem wordt beheerd door het Erasmus MC.

Het MPS registratiesysteem werkt volgens een protocol dat gebaseerd is op de internationale studies en behandelrichtlijnen onder andere voor behandeling van het syndroom van Hunter. Naast patiënten met het syndroom van Hunter (MPS type II) worden ook alle Nederlandse patiënten met MPS type I en MPS type VI in dit registratiesysteem geïncludeerd. Dit is mogelijk aangezien de verschijningsvormen van al deze lysosomale stapelingsziekten veel overeenkomsten vertonen. Het doel van de prospectieve studie is te komen tot een zo doelmatige toepassing van enzymtherapie voor het syndroom van Hunter (voor MPS type I en voor MPS type VI). Waarbij aandacht wordt besteed aan de variatie in het natuurlijke beloop van het syndroom van Hunter: het betreft een heterogene patiëntenpopulatie waarbij de ernst van de aandoening dan wel de mate van handicap varieert.

In het protocol worden de volgende eindpunten meegenomen:

1) voor effectiviteit en werkzaamheid van de enzymtherapie voor MPS type II (I en VI): overleving; uithoudingsvermogen; beweeglijkheid van de gewrichten; hartfunctie; longfunctie; apneu-syndroom en beademingsbehoefte; GAG-waarden in de urine; grootte van lever en milt; corneatroebeling (type I en VI) en gezichtscherpte; morfometrie gelaat; mentaal en sociaal functioneren; ADL, mate van handicap, kwaliteit van leven.

Daarbij zullen de volgende eindpunten in ieder geval worden meegenomen in de kosteneffectiviteitsanalyses: mobiliteit/uithoudingsvermogen; grootte van lever en milt; de mate van bewegingsbeperking van de gewrichten; en algemeen dagelijks functioneren (ADL)/ mate van handicap/ kwaliteit van leven.

Aangezien het essentieel is dat een compleet beeld van de lange(re) termijn effecten van de behandeling wordt verkregen zijn de eindpunten in het protocol breed opgezet. 2) voor de inventarisatie van kosten van enzymtherapie, waarbij wordt uitgegaan van het maatschappelijk perspectief:

kosten gebruik van idursulfase; aanvullende kosten enzymtherapie; kosten ondersteunende behandeling; indirect medische kosten zoals gebruik van geïnstitutionaliseerde zorg, mantelzorg, ziekenhuisbezoeken, vervoer; indirect niet-medische kosten zoals kosten en/of baten van arbeid en opleiding.

Voor de kwaliteit van leven bepaling bij het syndroom van Hunter zal een specifieke kwaliteit van leven vragenlijst gebruikt worden afkomstig uit de internationale Hunter Outcome survey, alsmede de SF-36 kwaliteit van leven vragenlijst (vanaf 16 jaar). Het betreffen kwalitatieve bepalingen.

Op basis het protocol zullen periodiek metingen en bepalingen worden verzameld in de behandelde en onbehandelde patiëntengroep. Het tijdsschema is duidelijk uitgewerkt in het plan van aanpak (zie tabel 1).

**Tabel 1: Bepalingen en metingen in follow-up studie**

Assessment	Baseline	Week 4,8 <sup>1</sup>	Elke 3 maanden <sup>1</sup>	Elke 6 maanden	1x jaar	Op indicatie
Enzymactiviteit bepaling	X					
DNA analyse						
Urine/bloed onderzoek	X	X	X			
Antilichamenbepaling <sup>2</sup>	X	X	X			
Portacath plaatsing zn.	X					
Gewicht, lengte, schedelomtrek, vitale functies	X	X	X			
Lichamelijk onderzoek incl. grootte lever, milt	X	X	X			
Neurologisch onderzoek	X			X		
KNO onderzoek	X				X	
Gehoorsonderzoek	X				X	
BAEP Patiënt < 5y						
Audiogram > 5 y						
Goniometrie	X		X			
Morfometrie van het gelaat	X			X		
Radiologie	X					X
MRI van de hersenen	X				X <sup>3</sup>	
Echocardiography en ECG	X	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>			
EEG en EMG						X
DEXA scan	X				X <sup>3</sup>	
Longfunctie > 5 y	X			X		
Slaapstudie	X			X		
Oogheelkundige evaluatie	X			X		
Testen uithoudingsvermogen	X		X <sup>5</sup>			
Ontwikkelingstest	X			X		
ADL, mate van handicap, kwaliteit van leven	X			X		

1. Bij patiënten die (nog) geen enzymtherapie ontvangen zal de herhalingsfrequentie eens per 6 maanden zijn; 2 Alleen bij patiënten die enzymtherapie ontvangen; 3. op indicatie; 4. indien klinisch verantwoord vanaf 2e jaar behandeling eens per 6 maanden; 5. vanaf 2<sup>e</sup> jaar behandeling eens per 6 maanden.

In het protocol wordt ook de ondersteunende zorg bepaald, waarbij dezelfde effectiviteits- en kostengegevens worden meegenomen als die voor behandeling met idursulfase.

Aandachtspunt:

- De aanvrager dient de kosten in het uiteindelijke dossier (t=3 jaar) als volgt te rapporteren: de gezondheidszorgconsumptie (volumina) gekoppeld aan de kosttarieven/prijzen behorend bij de verschillende kostenposten.

Conclusie: De CFH vindt de gekozen uitkomstmaten in de prospectieve studie relevant, en kan zich vinden in de opzet en de dataverzameling van deze studie.

#### **5.4 Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar**

Uit de MPS registratie van klinische- en patiëntgebonden gegevens zullen de meest nuttige effectiviteitsgegevens gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid. De incrementele kosten-effectiviteitsratio (IKER) voor idursulfase wordt gebaseerd op de volgende effectiviteitsgegevens: mobiliteit/uthoudingsvermogen; grootte van lever en milt; de mate van bewegingsbeperking van de gewrichten; en algemeen dagelijks functioneren (ADL)/ mate van handicap/ kwaliteit van leven. De aanvrager geeft aan dat het een beperkte kosten-effectiviteitsanalyse zal betreffen gezien de beperkingen die inherent zijn aan het ziektebeeld (zie ook H7). De aanvrager geeft aan dat een kostenutiliteitsanalyse niet goed uitvoerbaar is, vanwege het geringe aantal patiënten is een representatieve utiliteitsmeting namelijk niet goed mogelijk.

Gegevens met een follow-up duur van maximaal 3 jaar gebruikt zullen worden voor de kosten-effectiviteitsanalyse. De aanvrager verwacht na 3 jaar 16 patiënten met het syndroom van Hunter in de MPS registratie te hebben opgenomen. Voor het doen van een betrouwbare uitspraak over de effectiviteit en de daarop gebaseerde doelmatigheid is dit aantal te klein, verder zal de follow-up duur niet voor al deze patiënten even lang zijn. Het is daarom noodzakelijk om ook gegevens van niet Nederlandse patiënten mee te nemen. De aanvrager stelt voor dergelijke gegevens uit de Hunter Outcome Survey te betrekken.

De aanvrager geeft aan dat de doelmatigheid op basis van de prospectieve studie wordt bepaald. Op deze wijze kan uitsluitend een uitspraak over de doelmatigheid na ten hoogste 3 jaar worden gedaan. De effecten van behandeling zijn waarschijnlijk pas duidelijk na een aantal jaren van behandeling, het is daarom zinvol dat er ook een schatting van de doelmatigheid op de lange termijn kan worden gemaakt. Ten einde een lange termijn uitspraak mogelijk te maken verdient het aanbeveling de kosten-effectiviteits analyses middels een model door te rekenen. De aanvrager is hiertoe een model aan het ontwikkelen op basis waarvan het netto effect van enzymtherapie bij een representatieve Hunter patiënt kan worden geanalyseerd.

#### Conclusie:

De aanvrager dient in het uiteindelijke dossier (t=3 jaar) met de volgende punten rekening te houden:

- De effectiviteitsgegevens en kostengegevens op basis waarvan de incrementele kosten-effectiviteitsratio (IKER) wordt bepaald voor idursulfase ten opzichte van best ondersteunende zorg moeten duidelijk beschreven worden.
- Ten einde een lange termijn uitspraak mogelijk te maken verdient het aanbeveling de kosten-effectiviteits analyses middels een model door te rekenen.

#### **5.5 Doelmatige toepassing van idursulfase in de dagelijkse praktijk**

De uitkomstenstudie zal gebruikt worden om een aantal belangrijke aspecten van de doelmatige toepassing van idursulfase bij het syndroom van Hunter in de dagelijkse praktijk vast te leggen. De volgende stappen worden beschreven ten einde inzicht te krijgen in de doelmatige toepassing van idursulfase in Nederland:

1. In kaart brengen van de Nederlandse patiëntenpopulatie voor wat betreft ernst van de aandoening en mate van handicap
2. Actualiseren van follow-up onderzoek
3. Bepaling therapeutische waarde en veiligheid idursulfase
4. Ontwikkelen indicatierichtlijnen en stopcriteria



5. Kostenoverzicht: kosten idursulfase, bijkomende kosten van de behandeling en van ondersteunende maatregelen
6. Optimaliseren van dosering en zonodig dosisaanpassingen
7. Opstellen protocol voor en coördinatie van regionale en thuisbehandeling.

Gezien het geringe aantal patiënten zullen voor de punten 2, 3, 4 en 6 ook gegevens uit internationale studies gebruikt worden.

Een tijdschema voor deze stappen, met uitzondering van stap 2, is niet in het dossier opgenomen. In de internationale Hunter Outcomes Survey zijn op last van de EMEA deelstudies toegevoegd betreffende de behandeling van patiënten jonger dan 5 jaar en betreffende aanvullende langere termijn klinische en veiligheidsgegevens. Deze gegevens zullen gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid en de doelmatige toepassing van idursulfase in Nederland.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager op basis van de beschreven stappen relevante gegevens zal verzamelen teneinde een uitspraak over de doelmatige toepassing mogelijk te maken. Het is niet waarschijnlijk dat binnen de beschikbare tijdspanne voldoende gegevens verzameld kunnen worden om een betrouwbare inschatting van de doelmatige toepassing te geven.

## 6. Uitvoerbaarheid

Het uitvoeren van de prospectieve studie past binnen de expertise van het Erasmus MC op het gebied van onderzoek en behandeling van lysosomale stapelingsziekten.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek goed uitvoerbaar is.

## 7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager geeft de volgende knelpunten en/of randvoorwaarden aan:

- De gegevensverzameling wordt bemoeilijkt door het lage aantal patiënten.
- De vergelijkende behandeling betreft een scala aan behandelingen gericht op symptoombestrijding.
- De grote variatie in natuurlijk beloop van het syndroom van Hunter gaat gepaard met een grote variatie in kosten
- De periode van het uitkomstenonderzoek is waarschijnlijk te kort om het volledige effect van de behandeling in kaart te brengen.
- Utiliteitsmetingen en dus ook kostenutiliteitsanalyses zijn niet goed uitvoerbaar.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

Er lopen momenteel een aantal internationale klinische studies met idursulfase:

- de open-label extensie studie van de fase I/II registratiestudie TKT018 (n=12);
- de open-label extensie studie van de fase II/III registratiestudie TKT024EXT(n=94);
- TKT031NPU een studie voor geselecteerde patiënten (n=7).
- een relatief grote natural history studie (groeiend, reeds n=118)
- de Hunter Outcomes Survey – in deze survey mogen geen patiënten participeren die deelnemen aan klinische studies.

De aanvrager geeft aan gebruik te maken van resultaten uit de Hunter Outcomes Survey, evenals de in Nederland gevonden resultaten te toetsen aan de resultaten in de Hunter Outcomes Survey. Het is niet duidelijk of de aanvrager gebruik gaat maken van resultaten uit deze klinische studies.

## 9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor idursulfase bij het syndroom van Hunter voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht:

*Patiëntenpopulatie.* Het aantal patiënten en de populatie (leeftijdsopbouw, mate van handicap, ernst van de aandoening) moet duidelijk beschreven worden in het uiteindelijke dossier.

*Vergelijkende behandeling.* De vergelijkende behandeling moet goed omschreven worden. De effectiviteit - en kostengegevens voor ondersteunende zorg dienen transparant gerapporteerd te worden.

*Uitkomstmaten.* De effectiviteitparameters op basis waarvan de incrementele kosteneffectiviteit wordt gebaseerd betreffen mobiliteit/ uithoudingsvermogen; grootte van lever en milt; de mate van bewegingsbeperking van de gewrichten; en algemeen dagelijks functioneren (ADL)/ mate van handicap/ kwaliteit van leven.

*Kosten-effectiviteit.* Ten einde een lange termijn uitspraak mogelijk te maken verdient het aanbeveling de kosten-effectiviteits analyses middels een model door te rekenen.

## 10. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 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 richtlijn-prijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Plan van Aanpak. Enzymtherapie voor mucopolysaccharidose type I, II en VI in Nederland. 20 maart 2007.
5. Hunter Outcome Survey, protocol version 1.0. Augustus 8, 2005.