

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
6 juli 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2784154

Datum  
20 december 2007

Ons kenmerk  
PAK/27089021

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 07/39: alfa1-proteïnaseremmer (Prolastin®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 6 juli 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over alfa1-proteïnaseremmer (Prolastin®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 07/39 dat als bijlage is toegevoegd.

Alfa1-proteïnaseremmer (Prolastin®) 1000 mg. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie is bestemd voor langdurige enzymvervangings therapie bij alfa1-proteïnaseremmerdeficiëntie binnen de grenzen van een matig ernstige luchtwegobstructie. Naar het oordeel van de CFH heeft alfa1-proteïnaseremmer hierbij geen therapeutische meerwaarde.

Alfa1-proteïnaseremmer is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Aan de fabrikant is ontheffing verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek. Opname van alfa1-proteïnaseremmer brengt meerkosten met zich mee die na drie jaar naar schatting € 5.000.000,- bedragen.

Het CVZ adviseert u om alfa1-proteïnaseremmer niet op te nemen in het GVS aangezien geen sprake is van een therapeutische meerwaarde en opname meerkosten met zich meebrengt.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Rapport**

## **CFH-rapport 07/39**

**alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer (Prolastin®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 17 december 2007

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

27042411

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 87 50

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	alfa <sub>1</sub> proteïnaseremmer (Prolastin®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
2	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.7.	Literatuur
2	2.b.	Therapeutische waardebeoordeling
2	2.b.1.	Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.2.	Conclusie therapeutische waarde
3	2.c.	Onderbouwing doelmatigheid
3	2.c.1.	Beoordeling doelmatigheid
3	2.d.	Kostenconsequentieraming
3	2.d.1.	Kostenconsequentieraming
4	2.d.2.	Conclusie kostenconsequentieraming
4	3.	Conclusie

## 1. Inleiding

In de brief van 6 juli 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Prolastin®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer (Prolastin®)

#### **Samenstelling**

Humaan alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer, 1000 mg poeder voor infusievloeistof.

#### **Geregistreeerde indicatie**

Langdurige enzymvervangings therapie bij alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie [fenotypes PiZZ, PiZ(nul), Pi(nul,nul) en PiSZ] binnen de grenzen van een matig ernstige luchtwegobstructie (FEV1 35-60%).

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer (Prolastin®) op te nemen op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar zou zijn met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en er ook geen ander middel is geregistreerd voor langdurige enzymvervangings therapie bij alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie binnen de grenzen van een matig ernstige luchtwegobstructie (FEV1 35-60%).

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is het eerste middel dat geregistreerd is voor langdurige enzymvervangings therapie bij alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie [fenotypes PiZZ, PiZ(nul), Pi(nul,nul) en PiSZ] binnen de grenzen van een matig ernstige luchtwegobstructie (FEV1 35-60%). Er zijn geen andere middelen in het GVS met een soortgelijke toepassing.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Niet van toepassing

#### **Gelijke toedieningsweg**

Niet van toepassing

#### **Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

Niet van toepassing

Niet van toepassing

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is niet onderling vervangbaar.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

Niet van toepassing.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer onderling vervangbaar is en het middel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage IB dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

#### *2.a.7. Literatuur*

Deze is opgenomen in het Farmacotherapeutisch rapport.

### **2.b. Therapeutische waardebeoordeling**

#### *2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling*

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is in onderzoek niet vergeleken met andere geneesmiddelen of andere behandeling. Het is eind jaren '80 in de VS geregistreerd op grond van de aangetoonde biologische werkzaamheid en in 2006 in Duitsland als RMS en in een aantal Europese landen waaronder Nederland op grond van retrospectieve gegevens uit Amerikaanse en Duitse patiëntenregistraties. De optimale dosering, de dosisfrequentie en de toediening is niet vastgesteld. Een symptomatisch effect, een effect op de longfunctie of de progressie van de ziekte of op het optreden van luchtweginfecties is niet in klinisch onderzoek aangetoonde. In gecontroleerd klinisch onderzoek was het effect op de ziekteprogressie, gemeten op de jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> bij ex-rokers na 3 jaar behandeling niet significant verschillend van placebo. Vanuit observationele studies zijn er aanwijzingen voor een beperkt effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer op de progressie van de luchtwegobstructie en op de mortaliteit bij geselecteerde patiënten, namelijk degenen met een verminderde FEV<sub>1</sub> van 35-50% van de voorspelde waarde en die gestopt zijn met roken. De auteurs van deze observationele studies wijzen er echter op dat de geconstateerde verschillen tussen geen en wel behandeling ook toegeschreven kunnen worden aan selectiebias en aan confounders als de rookhistorie. Verder zijn er bij patiënten met een snelle verslechtering in FEV<sub>1</sub> aanwijzingen voor een mogelijk groter voordeel. Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is nodig om de werkzaamheid van de behandeling vast te stellen. De internationale richtlijnen van de American Thoracic society en de European respiratory society bevelen i.v. alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer aan bij longemfyseem door een

alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie, met name bij een matige luchtwegobstructie (FEV<sub>1</sub> 35-60%).

### *2.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Uit observationele studies komen aanwijzingen voor een beperkt effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer op de progressie van luchtwegobstructie bij geselecteerde patiënten. In gecontroleerd klinisch onderzoek was het effect op de ziekteprogressie bij ex-rokers na drie jaar behandeling echter niet verschillend van dat met placebo. Op basis van de voorliggende gegevens kan niet worden geconcludeerd dat alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer een therapeutische meerwaarde heeft.

## **2.c. Onderbouwing doelmatigheid**

### *2.c.1. Beoordeling doelmatigheid*

Er is ontheffing verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek.

## **2.d. Kostenconsequentieraming**

### *2.d.1. Kostenconsequentieraming*

Eén flacon alfa-proteïnaseremmer met 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie kost € 350, -.

Het middel wordt toegediend in een wekelijkse dosis van 60 mg per kilogram lichaamsgewicht. Wanneer wordt uitgegaan van een persoon van 70 kg bedraagt de wekelijkse dosis 4,2 gram per dosis. Hiervoor zijn vijf flacons benodigd aangezien de gereconstitueerde oplossing binnen drie uur gebruikt dient te worden. De apotheekinkoopprijs per wekelijkse dosis bedraagt €1.750, - per vijf flacons. Wanneer wordt uitgegaan van één voorschrift per drie maanden (wat gezien de hoge kosten van het geneesmiddel een conservatieve schatting is) bedragen de totale kosten van één voorschrift alfa-proteïnaseremmer voor drie maanden behandelen € 24.115,- (incl. claw-back, afleververgoeding en BTW). Voor een geheel jaar behandelen bedragen de kosten van de behandeling van een patiënt tussen de 66,7 en 83,3 kilogram € 96.460, - per jaar, uitgaande van 100% therapietrouw. Wanneer wordt uitgegaan van een gemiddelde therapietrouw van 80% bedragen de gemiddelde kosten per patiënt € 77.168, -

Zie voor verdere details de bijlage met de kostenconsequentieraming.

### *2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

Naar verwachting van de fabrikant komen er jaarlijks circa 65 patiënten voor behandeling met alfa1-proteïnaseremmer in aanmerking. Dit aantal bedraagt 22% van het totaal aantal patiënten met deze aandoening wat bekend is in Nederland sinds 1993. Er is bij deze aandoening sprake van onderdiagnose, in het geval dat er meer patiënten met deze aandoening geïdentificeerd worden kunnen de hier geraamde kostenconsequenties verder toenemen.

Opname van alfa1-proteïnaseremmer in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die na drie jaar naar schatting € 5.000.000,- bedragen.

## **3. Conclusie**

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer heeft geen therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

# Farmacotherapeutisch rapport alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer (Prolastin®) bij alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer (Prolastin®) poeder voor infusievloeistof als langdurige enzymvervangings therapie bij alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie [fenotypes PiZZ, PiZ(nul), Pi(nul,nul) en PiSZ] binnen de grenzen van een matig ernstige luchtwegobstructie (FEV<sub>1</sub> 35-60%). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met een behandeling zonder enzymvervangings therapie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is in onderzoek niet vergeleken met andere geneesmiddelen of andere behandeling. Het is eind jaren '80 in de VS geregistreerd op grond van de aangetoonde biologische werkzaamheid en in 2006 in Duitsland als RMS en in een aantal Europese landen waaronder Nederland op grond van retrospectieve gegevens uit Amerikaanse en Duitse patiëntenregistraties. De optimale dosering, de dosisfrequentie en de toediening is niet vastgesteld. In gecontroleerd klinisch onderzoek was het effect op de ziekteprogressie, gemeten op de jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> bij ex-rokers na 3 jaar behandeling gemeten niet significant verschillend van placebo. Vanuit observationele studies zijn er aanwijzingen voor een beperkt effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer op de progressie van de luchtwegobstructie en op de mortaliteit bij geselecteerde patiënten, namelijk degenen met een verminderde FEV<sub>1</sub> van 35-50% van de voorspelde waarde die gestopt zijn met roken. De auteurs van deze observationele studies wijzen er echter op dat de geconstateerde verschillen tussen geen en wel behandeling ook toegeschreven kunnen worden aan selectiebias en aan confounders als de rookhistorie. Verder zijn er bij patiënten met een snelle verslechtering in FEV<sub>1</sub> aanwijzingen voor een mogelijk groter voordeel. In internationale richtlijnen wordt i.v. alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer aanbevolen bij longemfyseem door alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie, met name bij een matige luchtwegobstructie (FEV<sub>1</sub> 35-60%). Gebruik van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer wordt over het algemeen goed verdragen. Ernstige bijwerkingen als anafylactische reacties zijn gemeld. Er is een ruime ervaring mee in het gebruik. Het is breed toepasbaar. Voor de toediening, eenmaal per week via langzame infusie gedurende tenminste 30 min., zal de patiënt naar de (poli)kliniek moeten.

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Uit observationale studies komen aanwijzingen voor een beperkt effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer op de progressie van luchtwegobstructie bij geselecteerde patiënten. In gecontroleerd klinisch onderzoek was het effect op de ziekteprogressie bij ex-rokers na drie jaar behandeling echter niet verschillend van dat met placebo. Op basis van de voorliggende gegevens kan niet worden geconcludeerd dat alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer een therapeutische meerwaarde heeft.

## 2. Inleiding

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer

<b>Geneesmiddel</b>	humaan alfa <sub>1</sub> -proteïnaseremmer
<b>Samenstelling</b>	1000 mg poeder voor infusievloeistof + 40 ml oplosmiddel per flacon
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Langdurige enzymvervangings therapie bij alfa <sub>1</sub> -proteïnaseremmerdeficiëntie [fenotypes PiZZ, PiZ(nul), Pi(nul,nul) en PiSZ] binnen de grenzen van een matig ernstige luchtwegobstructie (FEV <sub>1</sub> 35-60%).
<b>Dosering</b>	60 mg/kg via een langzaam i.v. infuus (max. 0,08 ml/kg/min) eenmaal per week (=180 ml van een gereconstitueerde oplossing voor infusie van 25 mg/ml voor een patiënt van 70 kg) om de alfa <sub>1</sub> -proteïnaseremmerspiegel > 80 mg/dl te houden.



<b>Werkingsmechanisme</b>	Proteïnaseremmer. Het is een normaal bestanddeel van bloed en een van de belangrijkste remmers van elastase en andere enzymen. Elastase wordt door pro-inflammatoire cellen in de lagere luchtwegen aangemaakt en kan elastisch longweefsel afbreken.
<b>Bijzonderheden</b>	Prolastin is geen weesgeneesmiddel. Een generieke versie van alfa <sub>1</sub> -proteïnaseremmer is wel al enige jaren aangemeld als Europese 'orphan drug', maar is niet geregistreerd.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie (=alfa<sub>1</sub>-Pi =alfa<sub>1</sub>(=AAT)-antitrypsinetekort) is een familiair voorkomend aangeboren, erfelijk enzymtekort. De prevalentie in N-Europa wordt geschat op 1 op 1.600 tot 1:2.000<sup>1</sup>. Ernstige alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie is de belangrijkste genetische risicofactor voor het ontwikkelen van COPD.

COPD treedt zonder aanwezigheid van het enzymtekort meestal op na het veertigste jaar en de progressie is vaak zeer geleidelijk. Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor; toch schat men dat maar 15% van de rokers symptomatisch emfyseem ontwikkelt.

Daarentegen zal het merendeel van de rokers met een erfelijk alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort op volwassenen leeftijd wel emfyseem krijgen; dezen krijgen op jongere leeftijd (in het 30 of 40 levensjaar) al COPD-achtige symptomen en de longfunctie verslechtert sneller. Bij niet-rokers treedt COPD later op en is er soms een normale levensverwachting. De prevalentie van COPD mét ernstig alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort is daarom bij veel bevolkingsgroepen onbekend. Naar schatting kan 1-3% van alle gevallen van COPD worden toegeschreven aan ernstig alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort<sup>2</sup>. Het natuurlijk beloop van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort is niet volledig opgehelderd. Bij rokers die niet stoppen met roken is de levensverwachting na de diagnose < 20 jaar.

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is een serine proteaseremmer, die het longparenchym beschermt tegen de schadelijke effecten van proteases, met name tegen elastase, dat wordt afgegeven door neutrofielen in de lagere luchtwegen. Indien de alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerspiegel in het serum daalt < 80 mg/dl (=11 microM/l, komt overeen met 1,3 microM in de longen), neemt de kans op emfyseemontwikkeling toe. De alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer serumwaarden bij gezonde personen bedragen 150-350 mg/dl (=20-53 microM/l, wat overeenkomt met 3-4 microM in de longen). Er is sprake van deficiëntie bij een plasmaspiegel < 20 microM/l.

Minder dan 60% van de patiënten met ernstig alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort ontwikkelen een significante luchtwegobstructie; dit is sterk afhankelijk of de patiënt rookt of heeft gerookt. De jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> bij rokers met alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort is ongeveer 130 ml en bij ex-rokers 70 ml. De snelheid van de afname van de FEV<sub>1</sub> verloopt U-vormig, met de snelste afname bij de groep patiënten met een FEV<sub>1</sub> van 30-64% van de voorspelde waarde. Dergelijke patiënten hebben een verhoogde mortaliteit. Naast COPD en longemfyseem zijn ook astma en bronchiëctasieën in verband gebracht met deze genetische aandoening. Bij homozygote Z-allel dragers, met name bij mannen, is er verder een verhoogd risico op neonatale cholestase, verhoogde leverenzymen op jonge leeftijd en cirrose op oudere leeftijd.

#### Behandeling:

Nederlandse behandelrichtlijnen ontbreken. De richtlijnen van de American Thoracic society en de European respiratory society bevelen aan:

- Voor alle patiënten met een diagnose van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort: Anti-rook- begeleiding, vermijden van vervuilde lucht, immunisatie tegen influenza en pneumokokken, symptomatische behandeling van luchtweginfecties.

- Indien tevens sprake is van een aangetoonde luchtwegobstructie door alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort: de gebruikelijke symptomatische behandeling van COPD ( o.a.

bronchusverwijders) en daarnaast wordt voor alle individuen correctie van de alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie met intraveneuze enzymvervangingstherapie aanbevolen. Andere interventies in ernstige gevallen van emfyseem zijn in sommige centra longvolumereductie via chirurgie of voor eindstadium longziekte longtransplantatie. De plaats van longvolumereductie via chirurgie is nog onduidelijk en wordt in de richtlijnen bij een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer tekort niet aanbevolen; het voordeel lijkt korter aan te houden dan van enzymvervangingstherapie. In een recente publicatie wordt longvolumereductie chirurgie bij een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer tekort bovendien geassocieerd met een risico van een toegenomen mortaliteit<sup>3</sup>.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Er is geen vergelijkende behandeling beschikbaar. Patiënten moeten in ieder geval optimale symptomatische behandeling krijgen, zoals in de ATS/ERS richtlijnen wordt aangegeven. Vergeleken is met een behandeling zonder enzymvervangingstherapie.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een PAR is beschikbaar; hierin wordt alleen gesproken over 2 observationele onderzoeken. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 28 juni 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: (alpha 1-Antitrypsin Deficiency) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp])). Dit leverde geen extra referenties op.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit**

#### **Criteria**

De EMEA eist in haar richtlijnen<sup>4</sup> voor de beoordeling van de effecten bij COPD fase 3 klinische studies van ten minste 6 maanden met als primair eindpunt het 'forced expiratory volume in 1 seconde' (FEV<sub>1</sub>) als een maat voor de longfunctie en verder een maat voor het symptomatisch effect (vb St Georges Respiratory Questionnaire). Het FEV<sub>1</sub> is het volume dat wordt uitgeblazen in de eerste seconde van een krachtige uitademing na een maximale inademing. De jaarlijkse afname van FEV<sub>1</sub> is een maat voor de progressie van emfyseem; deze is bij normale volwassenen ongeveer 30 ml en bij alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer tekort ongeveer 60 ml per jaar; bij rokers met een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer tekort 130 ml per jaar en bij ex-rokers 70 ml/jaar; de jaarlijkse afname is echter in veel gevallen minder dan de standaarddeviatie van ongeveer 100 ml. Voor een claim op preventie van progressie op grond van de verslechtering in FEV<sub>1</sub> is het uiteenlopen van de curven vereist en moet de mogelijkheid van parallelle afnamen worden uitgesloten.

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is in onderzoek niet vergeleken met een ander geneesmiddel of andere behandeling.

Het effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer 250 mg/kg eenmaal per maand als i.v. infusie op de progressie van emfyseem is in 1 gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek gedurende 3 jaar vergeleken met placebo bij 52 Deense/Nederlandse patiënten met matig tot ernstig emfyseem (FEV<sub>1</sub> 30-80% van de voorspelde waarde, gemiddeld 46-50%) met een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer tekort (Pi\*ZZ) (Dirksen et al, 1999). Deze studie is niet door de fabrikant gefinancierd, maar ondermeer gesponsord door het Nederlandse Astmafonds. De placebobehandeling bestond uit een infusie met humaan albumine. De patiënten mochten tijdens de studie en vanaf tenminste 6 maanden ervoor niet roken. Omdat 2 patiënten tijdens de studie weer begonnen te roken werden ze uitgesloten. Volgens de powerberekening was het om een behandelingseffect van 50% aan te tonen voldoende om 50 patiënten in te sluiten. De patiënten werden vóór randomisatie gestratificeerd voor leeftijd, FEV<sub>1</sub> bij studieaanvang en nationaliteit. De primaire eindparameter, was het verschil in afname van de dagelijks, thuis gemeten FEV<sub>1</sub>. De jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> in de behandelarm

was niet significant verschillend van die in de placebogroep, nl 26,5 ml en 25,2 ml. Als secundaire parameter werd via een jaarlijkse CT-scan de longdichtheid gemeten en werd vergeleken op basis van het 15<sup>e</sup> percentielpunt van de verdeling in longdichtheid. Deze wordt afgeleid uit het frequentie histogram van longpixels als het punt waarop 15% van de pixels een lagere dichtheid ((g/ml) hebben. Ook in deze secundaire parameter was er geen significant verschil tussen actieve behandeling en placebo, maar zag men wel een trend richting een beschermend effect tegen longfunctieverlies in de actieve behandelarm.

**Tabel 1. Gerandomiseerde studies met alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer (AAT)**

Studie, duur	Geneesmiddel	N	jaarlijkse afname in FEV <sub>1</sub> (ml/jaar)	<p-waarde>
Dirksen A et al., 1999 <sup>5</sup> ; 3 jaar	AAT 250 mg/kg /4 wk	28	26,5	0,96
	placebo	28	25,2	

Verder is alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer alleen in observationele studies onderzocht. In 2 gecontroleerde, observationele studies werd de meest significante vertraging in afname van FEV<sub>1</sub> waargenomen bij patiënten met een FEV<sub>1</sub>-waarde van 35-60% van de voorspelde waarde<sup>6</sup>.

1. In de studie van **Seersholm N et al, 1997** is het effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer (60 mg/kg/week) op de longfunctie bij 198 Duitse patiënten met een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie (max. 35% van normaal) op niet-gerandomiseerde wijze, indirect vergeleken met het natuurlijke beloop in een cohort 97 niet-behandelde Deense patiënten met een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie. Tussen beide cohorten bestaan diverse verschillen, die onderlinge vergelijking bemoeilijken. Het Deense cohort is gestart in 1978 en gaat om patiënten met het PiZZ-fenotype, die waren gestopt met roken. De Duitse patiënten mochten voor inclusie tijdens de behandeling niet roken en ze hadden óf een FEV<sub>1</sub> < 65% van de voorspelde waarde óf een jaarlijkse afname van de FEV<sub>1</sub> > 120 ml. De initiële, voorspelde FEV<sub>1</sub> was significant lager in de Duitse groep, nl 37% vs 42% van de voorspelde waarde in de Deense. Verder bevatte de Duitse groep significant meer mannen en had een kortere vervolgduur (3,2 jaar vs 5,8 jaar). Van deze onderlinge verschillen blijkt na analyse het verschil in de initiële, voorspelde FEV<sub>1</sub> het meest problematisch, omdat de afname van de FEV<sub>1</sub> afhankelijk is van de initiële FEV<sub>1</sub>. Na onderverdeling in 3 subgroepen bleek er alleen in de subgroep met een FEV<sub>1</sub> van 31-65% van de voorspelde waarde een significant verschil in de gemiddelde jaarlijkse afname van FEV<sub>1</sub>, nl 62 ml vergeleken met 83 ml (p=0,04).
2. In de registratie van de Noord Amerikaanse National Heart, Lung en Blood Institute (**NHLBI**)<sup>7</sup> zijn 1048 patiënten met alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie of met ZZ genotype gedurende 3,5-7 jaar vervolgd. 20% van het cohort had nooit gerookt, 71% was gestopt en 8% rookte. De 5-jaars mortaliteit bleek 19%. In een multivariate analyse bleek dat na correctie voor geslacht en andere significante voorspellers van de mortaliteit, de mortaliteit onder de patiënten die enzymvervangingstherapie hadden ontvangen significant lager was dan onder degenen die deze behandeling niet hadden gehad (RR=0,64; 95% CI 0,4-0,9, p=0,02). Ook in deze studie bleek het initiële percentage van de voorspelde FEV<sub>1</sub> een grote bepalende factor te zijn zowel voor de afname van de FEV<sub>1</sub> als voor de overleving. Bij een initiële FEV<sub>1</sub> van 50% of hoger van de voorspelde waarde of een initiële FEV<sub>1</sub> lager dan 35% was er geen verschil in overleving tussen wel of geen behandeling. In dit cohort waren voor 927 patiënten gegevens beschikbaar met tenminste 2 metingen over een behandelperiode van tenminste 1 jaar, waaruit het effect op de jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> kon worden afgeleid. Binnen deze 927 patiënten werd op niet-gerandomiseerde wijze het gebruik van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer vergeleken met patiënten die geen alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer kregen. Voor alle patiënten als geheel was er geen significant verschil in afname van de FEV<sub>1</sub> tussen de subgroep met behandeling en die zonder behandeling. Alleen in de subgroep met een FEV<sub>1</sub> van 35-49% van de voorspelde waarde was er een significant verschil in de gemiddelde jaarlijkse afname van FEV<sub>1</sub>, nl 66 ml (SD 5 ml) vergeleken met 93 ml (SD 5 ml) (p=0,03) in de groep zonder behandeling.

In de andere publicaties over cohortstudies (**Wencker M et al, 1998**)<sup>8</sup> waarin het gebruik van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer bij patiënten met emfyseem en een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie werd gevolgd, is geen vergelijking gemaakt met het beloop bij vergelijkbare patiënten die niet werden behandeld. Wel is voor een subgroep van het WATL cohort (**Wencker M et al, 2001**)<sup>9</sup> een vergelijking gemaakt van longfunctiemetingen vóór en na een behandeling met alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer van tenminste 1 jaar. Het bleek dat tijdens wekelijkse behandeling met alfa<sub>1</sub>-

proteïnaseremmer 60 mg/kg de jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> significant lager was dan vóór, nl 49 ml/jaar vs 34 ml/jaar, p=0,019. Als werd geanalyseerd naar de voorspelde initiële FEV<sub>1</sub> bleek dat er bij patiënten met een ernstige longfunctievermindering (FEV<sub>1</sub> < 30%) de behandeling geen verbetering had gebracht, bij een matige longfunctievermindering was er een gering maar niet significant effect; alleen bij 11 patiënten met een FEV<sub>1</sub> >65% was de FEV<sub>1</sub> significant verminderd van 123 ml vóór naar 43 ml. Bij 7 patiënten met een snelle afname van de FEV<sub>1</sub> kon behandeling de jaarlijkse FEV<sub>1</sub>-afname reduceren van 256 ml/jaar naar 53 ml/jaar.

In een retrospectieve studie via een vragenlijst die via Internet is afgenomen (Lieberman J. 2000<sup>10</sup>) bij patiënten met alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie met ZZ-fenotype blijkt dat de meeste van de 89 patiënten die > 1 jaar werden behandeld met wekelijkse, tweewekelijkse of maandelijkse infusies alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer, dachten dat ze voordeel hadden van de behandeling en dat het aantal luchtweginfecties was afgenomen van 3-5 vóór de behandeling naar 0-1 per jaar na de behandeling.

**Tabel 2. Niet gerandomiseerde vergelijkingen van cohorten met en zonder gebruik van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer (AAT)**

Studie, duur	Initiële FEV <sub>1</sub>	Geneesmiddel	N	jaarlijkse afname in FEV <sub>1</sub> (ml/jaar)	<p-waarde >
<b>Seersholm N, et al<sup>11</sup>, 1997</b>	<b>overall</b>	AAT 60 mg/kg / wk geen	198 97	53 75	0,02
<b>-subgroepen</b>	≤ 30 % voorspeld	AAT 60 mg/kg / wk Geen	75 27	24 31	0,6
	31-65% voorspeld	AAT 60 mg/kg / wk Geen	112 58	62 83	0,04
	>65 % voorspeld	AAT 60 mg/kg / wk geen	11 12	162 140	0,7
<b>NHLBI, 1998<sup>12</sup></b>	<b>overall</b>	AAT geen	581 317	52 56	0,40
<b>-subgroepen</b>	≤ 35 % voorspeld	AAT geen	349 99	44 47	0,71
	34-49% voorspeld	AAT Geen	141 26	66 94	0,03
	50-79% voorspeld	AAT Geen	70 40	74 81	0,50
	>80 % voorspeld	AAT Geen	21 152	63 39	0,09

#### Discussie:

In het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek van Dirksen werd in afwijking van de geregistreerde dosering maar eenmaal per maand gedoseerd. De rechtvaardiging voor de dosering van 250 mg/kg is dat voorheen is aangetoond dat met deze dosering de spiegel alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer gedurende 3 weken boven de kritische grens van 80 mg/dl kon blijven. In de discussie van deze studie wordt er op gewezen dat het mogelijke effect van de behandeling gering is en dat om dit aan te tonen een grotere studie nodig is.

In de studies van Seersholm en van de NHLBI komt alleen in een subgroep van patiënten met een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie een beperkt effect van de behandeling op de maat voor de ziekteprogressie naar voren, nl een verschil van 22 ml/jaar, resp. 27 ml/jaar in afname van de FEV<sub>1</sub>. In de Amerikaanse NHLBI studie was bovendien de sterfte onder de patiënten die geen behandeling kreeg ongeveer tweemaal zo groot als in de groep die wel werd behandeld. De auteurs van beide studies wijzen er op dat ondanks statistische modellering niet alleen de behandeling voor deze verschillen verantwoordelijk hoeft te zijn, maar dat het ook kan worden toegeschreven aan confounders als rookhistorie, geslacht, leeftijd, en vervolgduur. Voor de studie van Seersholm kunnen factoren als tijd en nationaliteit aan deze confounders worden toegevoegd. In de Amerikaanse studie kunnen een groter aandeel rokers en ook sociale factoren (lager inkomen en meer onverzekerden) in de groep zonder behandeling mede verantwoordelijk zijn voor het gevonden verschil. De paradoxale grotere jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> bij behandelde patiënten met een voorspelde FEV<sub>1</sub> > 65%, resp. 80%-vergeleken met niet behandelde patiënten wordt toegeschreven aan selectiebias. Gegevens over de invloed op de spiegel alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer ontbreken in deze cohorten.

De internetenquête van Lieberman geeft niet meer dan een aanwijzing dat behandeling met alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer een effect heeft op het aantal luchtweginfecties, maar is onvoldoende bewijs om dit aan te tonen, omdat geen rekening is gehouden met het placebo-effect.

#### De richtlijnen.

De internationale richtlijnen van de American Thoracic society en de European respiratory society stellen dat van intraveneuze enzymvervangings therapie met alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer de 'biologische werkzaamheid' is aangetoond. Bij deficiënte individuen verhoogt het de spiegel alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer. Dat het ook werkzaam is in vertraging van de ontwikkeling van emfyseem wordt alleen met observationeel onderzoek ondersteund. Het bewijs dat alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer de snelheid van afname van de FEV<sub>1</sub> vermindert en de mortaliteit doet afnemen is voor patiënten met een matige luchtwegobstructie (FEV<sub>1</sub> 35-60%) groter dan bij ernstige luchtwegobstructie. Enzymvervangings therapie wordt niet aanbevolen voor patiënten zonder emfyseem, en de voordelen bij ernstige (FEV<sub>1</sub> ≤35%) of lichte (FEV<sub>1</sub> ≥50-60%) luchtwegobstructie zijn minder duidelijk. In de richtlijn wordt nader placebo-gecontroleerd onderzoek naar enzymvervangings therapie aanbevolen, waarbij ook de afbraakproducten van elastine in bloed of urine moeten worden gemeten. Een deel van dit onderzoek moet gericht zijn op een optimalisering van de dosering, de dosisfrequentie en de toediening.

#### Conclusie:

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is in onderzoek niet vergeleken met andere geneesmiddelen of andere behandeling. Het is eind jaren '80 in de VS geregistreerd op grond van de aangetoond biologische werkzaamheid en in 2006 in Duitsland als RMS en in een aantal Europese landen waaronder Nederland op grond van retrospectieve gegevens uit Amerikaanse en Duitse patiëntenregistraties. De optimale dosering, de dosisfrequentie en de toediening is niet vastgesteld. Een symptomatisch effect, een effect op de longfunctie of de progressie van de ziekte of op het optreden van luchtweginfecties is niet in klinisch onderzoek aangetoond. In gecontroleerd klinisch onderzoek was het effect op de ziekteprogressie, gemeten op de jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> bij ex-rokers na 3 jaar behandeling niet significant verschillend van placebo. Vanuit observationele studies zijn er aanwijzingen voor een beperkt effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer op de progressie van de luchtwegobstructie en op de mortaliteit bij geselecteerde patiënten, nl degenen met een verminderde FEV<sub>1</sub> van 35-50% van de voorspelde waarde en die gestopt zijn met roken. De auteurs van deze observationele studies wijzen er echter op dat de geconstateerde verschillen tussen geen en wel behandeling ook toegeschreven kunnen worden aan selectiebias en aan confounders als de rookhistorie. Verder zijn er bij patiënten met een snelle verslechtering in FEV<sub>1</sub> aanwijzingen voor een mogelijk groter voordeel. Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is nodig om de werkzaamheid van de behandeling vast te stellen<sup>13</sup>. De internationale richtlijnen van de American Thoracic society en de European respiratory society bevelen i.v. alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer aan bij longemfyseem door een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie, met name bij een matige luchtwegobstructie (FEV<sub>1</sub> 35-60%).

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

De bijwerkingen volgens de 1b-tekst luiden: soms (0,1-1%): rillingen, koorts, griepachtige verschijnselen, pijn op de borst, urticaria, duizeligheid, hoofdpijn, dyspnoe, huiduitslag, misselijkheid, gewrichtspijn. Zelden (0,01-0,1%): tachycardie, overgevoeligheidsreacties, hypotensie, hypertensie, rugpijn. Zeer zelden (<0,01%): anafylactische shock. Er zijn geen bijwerkingen die vaak of zeer vaak voorkomen. In de cohort studie van **Wencker M et al, 1998** waren de meest frequente bijwerkingen na wekelijkse infusie van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer bij 443 patiënten tussen 1989-1995 de typische reacties van i.v. proteïnen (als koorts, urticaria, misselijkheid); 3 patiënten staakten het gebruik vanwege terugkerende episoden van koorts en rillingen direct na infusie; er traden bij 5 patiënten ernstige bijwerkingen op, bij 4 anafylactische reacties en bij 1 verergering van hartfalen. In een postmarketing evaluatie van de FDA uit 1995<sup>14</sup> worden als ernstige bijwerkingen anafylaxie en tongoedeem genoemd. Ook zijn er enkele meldingen van convulsies, hepatitis en sepsis.

#### Conclusie:

Gebruik van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer wordt over het algemeen goed verdragen. Ernstige bijwerkingen als anafylactische reacties zijn gemeld.

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

Er zijn geen studiegegevens over de kwaliteit van leven.

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

Prolastin is vanaf 1989 in de VS geregistreerd en vanaf 1988 in Duitsland en Canada; van af 1992 ook in Spanje, vanaf 1998 in Italië en vanaf 2002 in Oostenrijk. Van 1987-2004 bedraagt de ervaring meer dan 40.000 patiëntenjaren. Tussen jan. 2004 tot maart 2005 was het gebruik voldoende voor meer dan 34.000 patiëntenjaren ervaring.

##### Conclusie:

Er is sprake van ruime ervaring met Prolastin.

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

De behandeling is gecontra-indiceerd bij patiënten met selectief IgA tekort, waarvan bekend is dat ze antistoffen tegen IgA hebben, omdat zich in dat geval allergische reacties of anafylactische shock kan voordoen. Bij een natriumbepert dieet kan de natriumbelasting van de infusie (12 mmol per infusie) een probleem vormen. Voorzichtigheid is geboden bij ernstig hartfalen en bij kans op volumeoverbelasting. Stoppen met roken wordt sterk aanbevolen, omdat tabaksrook in de longen de werkzaamheid vermindert. Klinische data over blootstelling tijdens de zwangerschap ontbreken. Het is niet bekend of alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer overgaat in de moedermelk. Er is geen ervaring bij kinderen en jongeren < 18 jaar.

##### Conclusie:

Het middel is bij volwassenen breed toepasbaar.

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

De toediening is eenmaal per week via langzame infusie gedurende tenminste 30 min. Dit zal in de regel niet thuis gebeuren, maar in een polikliniek. De fabrikant meldt dat in de VS en in Duitsland toediening ook buiten het ziekenhuis door daartoe gespecialiseerde thuiszorgorganisaties plaatsvindt. Volgens de fabrikant kan in Nederland de toediening plaatsvinden door daarin gespecialiseerde behandelteams op een geprotocolleerde wijze en onder omstandigheden die overeenkomen met die van andere extramuraal toegepast intraveneuze behandelingen zoals de enzymvervangingstherapieën (Fabrazyme, Cerezyme) en de bisfosfonaten (Zometa). Conclusie:

Voor de toediening, eenmaal per week via langzame infusie gedurende tenminste 30 min., zal de patiënt naar de (poli)kliniek moeten.

### **5. Overige overwegingen**

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

De kosten van behandeling met Prolastin bedragen bij 80% therapietrouw 77.000,- euro per patiënt per jaar. De fabrikant schat dat in Nederland ongeveer 65 patiënten in aanmerking komen voor behandeling.

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

Prolastin is geen weesgeneesmiddel, maar een generieke versie van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer heeft al enige jaren de Europese 'orphan drug' status, zonder dat deze is geregistreerd. Op dit moment is het beschikbaar op artsenverklaring voor emfyseempatiënten met een congenitale alfa1-antitrypsinedeficiëntie (plasmaspiegel < 11 micromol/l). Enzymvervangingstherapie door inhalatie, recombinante vormen van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer en synthetische laag moleculaire elastaseremmers zijn in onderzoek.

### **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van alfa proteïnaseremmer**

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

Prolastin heeft een therapeutische meerwaarde voor patiënten met een alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort. Patiënten met een matig ernstige luchtwegobstructie (FEV<sub>1</sub> van 35-65% van de voorspelde waarde) ondervinden een langzamere afname in FEV<sub>1</sub>; de subgroep van patiënten met een FEV<sub>1</sub> <50% van de voorspelde waarde ondervindt een significante afname in mortaliteit.

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

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is eind jaren '80 in de VS geregistreerd op grond van de aangetoond biologische werkzaamheid. Inmiddels is de optimale dosering, dosisfrequentie en toediening nog steeds niet vastgesteld. In gecontroleerd klinisch onderzoek was het effect op de ziekteprogressie gemeten bij ex-rokers na drie jaar behandeling niet significant verschillend van placebo. Vanuit observationele studies zijn er aanwijzingen voor een beperkt effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer op de progressie van de luchtwegobstructie en op de mortaliteit bij geselecteerde patiënten, namelijk degenen met een verminderde FEV<sub>1</sub> van 35-50% van de voorspelde waarde en die gestopt zijn met roken. De auteurs van deze observationele studies wijzen er echter op dat de geconstateerde verschillen tussen geen en wel behandeling ook toegeschreven kunnen worden aan selectiebias en aan confounders als de rookhistorie.

## **7. CFH-advies**

### **7.a. CFH Advies**

De werkzaamheid is niet in klinisch onderzoek aangetoond. In gecontroleerd klinisch onderzoek was het effect op de ziekteprogressie, gemeten op de jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> bij ex-rokers na 3 jaar behandeling niet significant verschillend van placebo. Vanuit observationele studies zijn er aanwijzingen voor een beperkt effect van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer op de progressie van de luchtwegobstructie bij geselecteerde patiënten. Toepassing lijkt alleen in het kader van gecontroleerd onderzoek gerechtvaardigd.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2007.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 7B van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## **8. Literatuur**

---

<sup>1</sup> American Thoracic society/ European respiratory society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 818-900.

<sup>2</sup> Hersh, CP, Dahl M, Lyn P et al. Chronic obstructive pulmonary disease in alfa<sub>1</sub>-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 843-49.

<sup>3</sup> Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, et al, National Emphysema Treatment Trial Research Group Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. Ann Thorac Surg. 2007 ;83:241-51.

<sup>4</sup> EMEA. Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). CPMP/EWP/562/98. London, 19 may1999.

<sup>5</sup> Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomized clinical trial of alfa<sub>1</sub>-antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1468-72.

<sup>6</sup> Aanhangsel 1B-tekst Prolastin, 20 oktober 2006

<sup>7</sup> The alpha-1-antitrypsin deficiency registry study group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 49-59.

<sup>8</sup> Wencker M, Banik N, Buhl R et al. for the Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL). Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Eur Respir J 1998; 11: 428-33.

<sup>9</sup> Wencker M, Fuhrmann, B, Banik N et al for the Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL). Chest 2001; 119: 737-44.

<sup>10</sup> Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency. A new hypothesis with supporting data. Chest 2000; 118: 1480-85.

<sup>11</sup> Seersholm N, Wencker M, Nanik N et al. Does alpha-1 antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency? Eur Respir J 1997; 10: 2260-3.

<sup>12</sup> The alpha-1-antitrypsin deficiency registry study group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 49-59.

<sup>13</sup> Pierce RP. Postmarketing Clinical Studies of A1PI Products.

[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/256,1,Postmarketing Clinical Studies of A1PI Products. 11-14-2005.](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/256,1,Postmarketing%20Clinical%20Studies%20of%20A1PI%20Products.11-14-2005)

<sup>14</sup> Khoie T, O'Connell K, Zinderman C et al. Alpha-1 Proteinase Inhibitor (Human) Product (A1PI) Safety Reporting . BPAC, November 2005. geraadpleegd op 6 juli 2007: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/256,1,Alpha-1 Proteinase Inhibitor \(Human\) Product \(A1PI\) Safety Reporting](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/256,1,Alpha-1%20Proteinase%20Inhibitor%20(Human)%20Product%20(A1PI)%20Safety%20Reporting)

## Kostenconsequentieraming van opname van alfa1-proteïnaseremmer (Prolastin<sup>®</sup>) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie is een familiair voorkomend aangeboren, erfelijk enzymtekort. Ernstige alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie is de belangrijkste genetische risicofactor voor het ontwikkelen van COPD. COPD treedt zonder aanwezigheid van het enzymtekort meestal na het veertigste jaar op en de progressie is vaak zeer geleidelijk. Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor; toch schat men dat maar 15% van de rokers symptomatisch emfyseem ontwikkelt. Daarentegen zal het merendeel van de rokers met een erfelijk alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie op volwassen leeftijd wel emfyseem krijgen; dezen krijgen op jongere leeftijd (in het 30ste of 40<sup>ste</sup> levensjaar) al COPD-achtige symptomen en de longfunctie verslechtert sneller. Bij niet-rokers treedt COPD later op en is er soms een normale levensverwachting. De prevalentie van COPD mét ernstig alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie is daarom bij veel bevolkingsgroepen onbekend. Het natuurlijke beloop van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie is niet volledig opgehelderd. Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is geregistreerd als langdurige enzymvervangings therapie bij alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie [fenotypes PiZZ, PiZ(nul), Pi(nul,nul) en PiSZ] binnen de grenzen van een matig ernstige luchtwegobstructie (FEV<sub>1</sub> 35-60%)<sup>1</sup>.

### 2. Uitgangspunten

Er zijn geen alternatieve medicamenteuze behandelingen voor deze aandoening beschikbaar in het GVS. Kosten van het gebruik zijn hiermee dan ook meerkosten.

#### *Aantal patiënten*

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie komt in Europa naar schatting bij 1 op de 2.000 tot 1 op de 1.600 inwoners voor. In Nederland zijn er dan circa 8.150 tot 10.800 patiënten.<sup>2</sup> Aangezien alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie vaak onopgemerkt blijft is er sprake van een grote mate van onderdiagnose. Sinds 1997 loopt er een Europees alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie register waarin ook gegevens van 290 Nederlandse patiënten zijn opgenomen. Volgens de fabrikant zijn dit alle patiënten die zijn gediagnosticeerd. Van de patiënten die in het register zijn geïncludeerd zijn ook de familieleden gescreend op alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie. Er wordt echter geen rekening gehouden met een eventuele toename in het aantal patiënten wat met deze aandoening wordt gediagnosticeerd.

De fabrikant stelt vervolgens dat 64% van deze 290 patiënten longziekte heeft. Dit percentage is gebaseerd op het percentage patiënten met longziekte in het register. Volgens de fabrikant heeft 33% van de patiënten een milde longwegobstructie en komt daardoor niet in aanmerking voor behandeling. Dit percentage is gebaseerd op het percentage patiënten met milde longwegobstructie in een Amerikaans onderzoek met 927 patiënten waarbij twee of meer FEV<sub>1</sub>-metingen beschikbaar waren<sup>3</sup>. Daarnaast stelt de fabrikant dat 10-20 patiënten niet voor behandeling in aanmerking komen vanwege een long- of levertransplantatie. Uiteindelijk verwacht de fabrikant op basis van niet gepresenteerde ervaringsgegevens uit Duitsland dat van de voor behandeling in aanmerking komende patiënten nog eens 33% niet behandeld zal willen worden met een intraveneus toe te dienen geneesmiddel. Hierdoor blijven in totaal 65 van de 290 Nederlandse patiënten in het register overblijven voor behandeling met alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer.

#### *Kosten van behandeling*

Eén flacon alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer met 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie kost € 350,-. Het middel wordt toegediend in een wekelijkse dosis van 60 mg per kilogram lichaamsgewicht. Wanneer wordt uitgegaan van een persoon van 70 kg bedraagt de wekelijkse dosis 4,2 gram per dosis. Hiervoor zijn vijf flacons benodigd aangezien de gereconstitueerde oplossing binnen drie uur gebruikt dient te worden. De apotheekinkoopprijs per wekelijkse dosis bedraagt €1.750,- per vijf flacons. Wanneer wordt uitgegaan van één voorschrift per drie maanden (wat gezien de hoge kosten van het geneesmiddel een conservatieve schatting is) bedragen de totale kosten van één voorschrift alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer voor drie maanden behandelen € 24,115,- (incl. claw-back, afleververgoeding en BTW). Voor een geheel jaar behandelen bedragen de kosten van de behandeling van een patiënt tussen de 66,7 en 83,3 kilogram € 96.460,- per jaar, uitgaande van



100% therapietrouw. Wanneer wordt uitgegaan van een gemiddelde therapietrouw van 80% bedragen de gemiddelde kosten per patiënt € 77.168, -

### 3. Kostenconsequentieraming

Overzicht van aannames en kostenconsequenties opname van alfa1-antitrypsine (Prolastin®) in het geneesmiddelenvergoedingssysteem	
Aantal patiënten	65
Kosten van behandeling:	
Bij 100% therapietrouw	€ 96.460
Bij 80% therapietrouw	€ 77.168
Marktpenetratie	
Jaar 1	33%
Jaar 2	66%
Jaar 3	100%
Overzicht van meerkosten ten laste van het farmaciebudget	
Jaar 1	€ 1.700.000,-
Jaar 2	€ 3.300.000,-
Jaar 3	€ 5.000.000,-

### 4. Conclusies

Opname van alfa1-proteïnaseremmer in het geneesmiddelenvergoedingssysteem gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Naar verwachting van de fabrikant komen er jaarlijks circa 65 patiënten voor behandeling met alfa1-proteïnaseremmer in aanmerking. Dit aantal bedraagt 22% van het totaal aantal patiënten met deze aandoening wat bekend is in Nederland sinds 1993. Er is bij deze aandoening sprake van onderdiagnose, in het geval dat er meer patiënten met deze aandoening geïdentificeerd worden kunnen de hier geraamde kostenconsequenties verder toenemen.

### 5. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport alfa1-proteïnaseremmer (Prolastin ®). Diemen, College voor zorgverzekeringen 2007
2. Blanco I, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimates of the prevalence of a1-antitrypsin deficiency PI\*S and PI\*Z alleles and the numbers at risk in European countries. Eur Respir J 2006; 27: 77-84.
3. Wencker, M. Longitudinal follow-up of patients with alfa1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with alfa1-protease inhibitor. Chest 199;3;2001, 737- 743