



Vergaderstuk Adviescommissie Pakket

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

Datum 5 juli 2024
Betreft Pakketadvies Olipudase alfa (Xenpozyme®)

Contactpersoon Secretaris: Marijke de Vries (mdevries@zinl.nl)
Beoordelaar Farmacotherapie: Naomi Wartenberg
Beoordelaar Farmaco-economie: Carly Sweegers

Onze referentie
ACP 117-4

Onderwerp Olipudase alfa (Xenpozyme®) bij de behandeling van volwassenen en kinderen met zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B en manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel.

Type interventie Sluisgeneesmiddel

Besprekingshistorie en doel van huidige bespreking Bespreking WAR-CG op 13 mei 2024
 Eerste bespreking ACP op 5 juli 2024

Standpunt/advies in het kader van Specialistische geneesmiddelen

Aanleiding Verzoek van Ministerie van VWS

Concept standpunt/advies

Achtergrond

Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd

Olipudase alfa is geregistreerd als enzymvervangingstherapie voor de behandeling van manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) type A/B of type B, bij pediatrische en volwassen patiënten. De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de gehele geregistreerde indicatie.

Korte beschrijving ziektebeeld

ASMD (ook wel ziekte van Niemann-Pick genoemd) is een zeer zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte waarbij een mutatie in het enzym sfingomyelinase (ASM) zorgt voor de stapeling van bepaalde vetten, de sfingolipiden in de cellen van de milt, lever en longen. In het ergste geval vindt er ook stapeling plaats in de hersenen en de zenuwen. De stapeling van deze vetten in weefsels en organen zorgt er voor dat deze organen minder goed functioneren en dit leidt uiteindelijk tot complicaties zoals leverfalen, interstitiële longziekte en bloedingen. Stapeling

in de hersenen leidt tot een neurologische achteruitgang en dit kan van invloed zijn op zowel motorische als ook de cognitieve ontwikkeling van kinderen. De mate van residuale enzymactiviteit bepaalt de ernst van de ziekte en de symptomen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.

ASMD wordt opgedeeld in drie verschillende vormen:

- Infantiele neuroviscerale ASMD (ASMD type A): De ernstige vorm van de ziekte en deze patiënten hebben geen tot bijna geen enzymactiviteit. Patiënten met ASMD type A hebben de slechtste levensverwachting met ernstige symptomen na geboorte en een zeer progressieve neurodegeneratie. Deze patiëntjes overlijden meestal voor hun derde levensjaar. Vanwege de zeer ernstige neurologische symptomen komen zij niet in aanmerking voor olipudase alfa. Deze patiënten kunnen dus alleen behandeld worden met best ondersteunende zorg.
- Chronische viscerale ASMD (ASMD type B): Patiënten met ASMD type B hebben nog voldoende enzymactiviteit van ASM in de hersenen waardoor er geen neurologische symptomen optreden, en zij zich verstandelijk normaal ontwikkelen. De ziekteprogressie is langzamer dan bij ASMD type A. Er is een grote variatie tussen patiënten in termen van de ernst van de symptomen, het ziektebeloop en de levensverwachting. De leeftijd bij diagnose varieert van enkele maanden oud tot volwassenen op middelbare leeftijd.
- Chronische neuroviscerale ASMD (ASMD type A/B): Dit is een mengvorm van de twee andere vormen. Patiënten met ASMD type A/B hebben in tegenstelling tot patiënten met type B neurologische symptomen en hebben dus een mindere enzymactiviteit dan patiënten met type B. De neurologische symptomen kunnen progressief zijn, maar deze kunnen ook jaren stabiel blijven of zeer langzaam verergeren. De diagnose van ASMD type A/B wordt op een jongere leeftijd vastgesteld en ook overlijden patiënten op een jongere leeftijd dan patiënten met ASMD type B.

Het is voor artsen vaak moeilijk om een goed onderscheid te maken tussen ASMD type A/B en type B. Op dit moment is het nog niet mogelijk om op basis van het genetisch profiel het onderscheid te maken tussen type A/B en type B.

Symptomen en ernst

ASMD is een zeer heterogeen ziektebeeld. De ernst van de ziekte, de snelheid van de ziekteprogressie en de symptomen hangen af van de mate van enzymactiviteit. Het optreden en de ernst van de symptomen van ASMD zijn afhankelijk van het orgaan of weefsel dat het meest is aangedaan. De meest voorkomende symptomen van ASMD zijn een vergrote milt, vergrote lever en een interstitiële longziekte. Patiënten met ASMD type A/B hebben ook neurologische klachten zoals leerproblemen, een ontwikkelingsachterstand, gedragsstoornissen, perifere neuropathie, spierzwakte, vermindering van reflexen en ataxie.

De gemiddelde levensverwachting van patiënten met ASMD type A/B is 8,5 jaar (2-32 jaar) en de gemiddelde levensverwachting van patiënten met ASMD type B is 23,5 jaar (0,58-72 jaar). Patiënten met ASMD overlijden bijna altijd aan ASMD-gerelateerde complicaties zoals leverfalen, longziekte, bloedingen en multi-organafalen.

Prevalentie en incidentie

De prevalentie van ASMD type A, type A/B of type B in Nederland wordt geschat op 0,53 per 100.000 inwoners. Dit zou betekenen dat er 92 patiënten in Nederland zouden zijn met ASMD type A, type A/B of type B. Op dit moment zijn er bij het expertisecentrum 28 patiënten bekend met ASMD. De beroepsgroep heeft aangegeven dat niet alle patiënten met ASMD type A/B of type B behandeling behoeven, naar schatting van de beroepsgroep betreft dit 30%-40% van de patiëntenpopulatie. Het expertisecentrum schat dat er maximaal 20 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met olipudase alfa in het derde jaar. Er wordt ingeschat dat er maximaal 1 extra incidentie patiënt per jaar start met de behandeling.

Huidige behandeling en plaatsbepaling

Er is momenteel geen behandeling beschikbaar die progressie van ASMD kan stoppen of remmen. Op dit moment is het behandelingsdoel voor Nederlandse patiënten het verminderen van de symptomen, het verbeteren van de kwaliteit van leven en het monitoren en behandelen van complicaties van ASMD.

Olipudase alfa is de eerste enzymvervangende therapie (ERT) die geregistreerd is voor de behandeling van manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van ASMD type A/B en type B. Het is daarmee ook de eerste behandeling voor ASMD dat mogelijk een effect heeft op de ziekteprogressie van ASMD en de symptomen van ASMD buiten het centrale zenuwstelsel.

Werking van olipudase alfa

Olipudase alfa is een kunstmatig gemaakte kopie van het enzym zure-sfingomyelinase (ASM) wat bij patiënten met ASMD onvoldoende werkt en/of onvoldoende geproduceerd wordt. Het vervangt de werking van het lichaamseigen enzym en zorgt ervoor dat de opstapeling van sfingomyeline (SM) vermindert in organen van patiënten met zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) en hierdoor verminderen de klachten. Olipudase alfa kan de bloedschermbarrière niet passeren en werkt daarom niet op de neurologische klachten van ASMD in het centrale zenuwstelsel. Het is een levenslange behandeling en patiënten krijgen eens per twee weken een infuus met olipudase alfa in het ziekenhuis.

Wetenschappelijke weging

Stand van Wetenschap en Praktijk

Effectiviteitsargumenten

De effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa voor de behandeling van ASMD type A/B of type B is onderzocht in één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (ASCEND) bij volwassenen en in één open-label enkelarmige studie (ASCEND-PEDS) bij kinderen. Voor de behandeling bij kinderen werd de effectiviteit op enkele uitkomstmaten vergeleken met een natuurhistorische controle uit een longitudinale prospectieve studie (SPHINGO-100). Aangezien er verschillende studies waren voor volwassenen en kinderen werd ervoor gekozen om een afzonderlijke beoordeling uit te voeren voor beide patiëntengroepen. Beide studies hadden een follow-up duur van 52 weken.

Tabel 2. Resultaten cruciale uitkomstmaten

Cruciale uitkomst	Effect			GRADE score
	Absoluut	Relatief	Grens van klinische relevantie	
Miltvolume	Volwassenen -39,9% (95% BI: -47,1;-32,8) <i>Percentage met vermindering ≥ 30%:</i> Olipudase alfa: 94,4% (N=17) Placebo: 0	-	-30%	Volwassenen Redelijk Kinderen Zeer laag
	Kinderen -46,3% (95% BI: -54,1;-38,5) <i>Percentage met vermindering ≥ 30%:</i> Olipudase alfa: 100% (N=15)			
Longdiffusiecapaciteit (DLco)	Volwassenen +19,0% (95% BI: 9,4;28,7) <i>Percentage met verbetering ≥ 15%:</i> Olipudase alfa: 27,8% (N=5) Placebo: 0	-	+15%	Volwassenen Laag Kinderen Zeer laag
	Kinderen -0,06% (95% BI: -42,4;42,3)			
Levervolume	Volwassenen -26,59% (95% BI: -33,56;-19,62)	-	-20%	Volwassenen Laag Kinderen Zeer laag
	Kinderen -48,2% (95% BI: -64,2;-32,2)			
Kwaliteit van leven	Volwassenen <i>SRS score</i> MD +1,62 punten (95% BI: -5,30;6,16) SMD +0,17 (95% BI: -0,54;0,87) <i>FACIT Dyspneu score</i> MD +0,91 punten (95% BI: -4,35;8,54) SMD +0,12 (95% BI: -0,54;0,77)	-	Volwassenen <i>SRS score</i> Onbekend <i>FACIT Dyspneu score</i> Onbekend Kinderen <i>PEDS-QL</i> Onbekend	Volwassenen Laag Kinderen Geen uitspraak mogelijk wegens ontbreken controle.
	Kinderen PEDS-QL: kind-gerapporteerde vermoeidheidsscore +13,3 punten (statistisch significant)			
Interventie-gerelateerde	Volwassenen: Geen interventie-	Volwassenen: Niet te berekenen	Relatief: RR > 1,25	Volwassenen Laag

ernstige ongunstige effecten	gerelateerde ernstige ongunstige effecten in beide behandelarmen Kinderen Verandering t.o.v. hypothetische controle-arm (0% assumptie): +15% (95% BI: 3,21;37,89)	Kinderen Niet te berekenen	Absoluut: +25%	Kinderen Zeer laag
Stakers als gevolg van ongunstige effecten	Volwassenen: Geen stakers als gevolg van ongunstige effecten in beide behandelarmen. Kinderen Geen stakers als gevolg van ongunstige effecten.	Volwassenen: Niet te berekenen Kinderen Niet te berekenen	Relatief: RR > 1,25 Absoluut: +25%	Volwassenen Laag Kinderen Zeer laag

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Gemiddeld verschil; **SMD:** Gestandaardiseerd gemiddeld verschil;
RR: Relatief risico; **MRI:** Magnetic resonance imaging; **DLco:** Longdiffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide; **SRS:** Splenomegaly related score; **FACIT:** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; **PedsQL:** Pediatric Quality of Life Inventory.

Passend onderzoek argumenten

- Er is een gerandomiseerd placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek uitgevoerd bij volwassenen.
- Bij kinderen is een gerandomiseerd placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek niet haalbaar vanwege patiënt en klinische equipoise aangezien er op dit moment geen andere effectieve behandeling beschikbaar is.
- Een studie met een follow-up duur van 52 weken is voldoende om een effect te kunnen vaststellen op de surrogaat-uitkomstmaten.
- Voor het bepalen van de mortaliteit is vanwege het relatief langzame ziektebeloop een zeer lange follow-up duur nodig (> 20 jaar). Dit is niet haalbaar voor een RCT. Daarom is het gebruik van surrogaat-uitkomstmaten gerechtvaardigd.

Medische argumenten

- Voor patiënten met ASMD type A/B en type B zijn geen andere geregistreerde behandelopties beschikbaar.
- In de internationale richtlijn voor ASMD is olipudase alfa al opgenomen als behandeloptie voor patiënten met ASMD type A/B en type B

Evidence naar conclusie Stand van de Wetenschap en Praktijk

Olipudase alfa is de eerste enzymvervangende therapie die geregistreerd is voor de behandeling van ASMD type A/B en type B. Het is daarmee ook de eerste behandeling dat mogelijk een effect heeft op de ziekteprogressie van ASMD en de symptomen van ASMD buiten het centrale zenuwstelsel.

De resultaten uit de studies laten zien dat olipudase alfa bij volwassenen en kinderen met ASMD type A/B en type B zorgt voor een klinisch relevante verlaging van het miltvolume en het levervolume. Daarnaast zorgt olipudase alfa bij volwassenen ook voor een klinische relevante verbetering van de longdiffusiecapaciteit. Er werd bij kinderen geen klinisch relevant effect gevonden op de longdiffusiecapaciteit, maar het aantal metingen voor deze uitkomstmaat was zeer beperkt. Bij volwassenen werd er geen klinisch relevant effect gevonden

op de kwaliteit van leven. Bij kinderen was het de kwaliteit van het bewijs zeer laag daardoor zijn de effecten zeer onzeker. De ASCEND-PEDS studie bij kinderen was een ongecontroleerde studie waarbij vergeleken is met een natuurhistorische controle en door deze studieopzet is de kwaliteit van het bewijs bij kinderen zeer laag. Hierdoor kunnen er geen harde conclusies worden getrokken voor het effect bij kinderen met ASMD type A/B en type B op basis van de ASCEND-PEDS studie. De effecten die gevonden werden op het miltvolume en levervolume bij kinderen zijn ongeveer even groot als de effecten die gevonden werden bij volwassenen. Om die reden is er voldoende vertrouwen dat de effectiviteit van olipudase alfa bij kinderen met ASMD type A/B en type B ongeveer gelijk is aan die van volwassenen met dezelfde aandoening ondanks de zeer lage kwaliteit van het bewijs voor kinderen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.

Olipudase alfa wordt over het algemeen goed verdragen en veroorzaakt weinig interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Ook staakten geen van de patiënten uit de klinische studies de behandeling vanwege ongunstige effecten.

Er zijn op dit moment nog geen gegevens bekend of behandeling met olipudase alfa ook leidt tot een vermindering van het aantal ASMD-gerelateerde complicaties, een verbetering van de levensverwachting en een vermindering van de kans op sterfte. In de open-label studies van de ASCEND en ASCEND-PEDS studie waren na 2 jaar behandeling met olipudase alfa nog geen van de patiënten overleden. Ook de effecten die gevonden werden op het miltvolume, de longdiffusiecapaciteit en het levervolume bleven gedurende deze periode behouden en leken te verbeteren. Daarnaast laat het effect van olipudase alfa op de verschillende biomarkers zien dat de stapeling van sflingomyeline in de cellen afneemt.

Ondanks de klinisch relevante effecten op de verschillende surrogaat-uitkomstmaten, blijft het wel de vraag welke patiënten het meeste baat hebben van behandeling met olipudase alfa. ASMD is namelijk een zeer veelzijdig ziektebeeld waarbij de mate van enzymactiviteit bepaald in welke mate de patiënt klachten ervaart van de ziekte. Ook passeert olipudase alfa de bloedschermbarrière niet en heeft het dus geen effect op de neurologische klachten van de ziekte. Om al deze redenen zouden er afspraken moeten komen die ervoor zorgen dat alleen de patiënten worden behandeld die baat hebben bij deze behandeling en om te voorkomen dat de behandeling met olipudase alfa leidt tot een slechtere kwaliteit van leven op de lange termijn. Het expertisecentrum heeft al concept gepast gebruik afspraken opgesteld in een ODAP-protocol.

Budgetimpact

Het Zorginstituut schat – op basis van schattingen van het expertisecentrum - in dat er in het derde jaar na marktintroductie 20 patiënten behandeld zullen worden met olipudase alfa. De behandelkosten variëren op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en liggen tussen de € 526.991 en € 819.764 per patiënt per jaar. In totaal komt de budgetimpact in het derde jaar na marktintroductie op €13,1 miljoen.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft in het geval van olipudase alfa ervoor gekozen om geen volledig kosteneffectiviteitsrapport te schrijven, maar een notitie. Dit omdat het Zorginstituut van mening is dat een volledig farmaco-economisch rapport weinig

zal toevoegen ten opzichte van de analyse zoals beschreven in de notitie. Een volledig farmaco-economisch rapport lijkt in dit geval niet opportuun vanwege het feit dat 1) het overduidelijk is dat de nieuwe behandeling niet kosteneffectief is, en 2) een uitgebreide beoordeling van de kosteneffectiviteit van olipudase alfa door het Zorginstituut geen betrouwbaar advies over een maatschappelijk aanvaardbare prijs zal opleveren.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

**Onze referentie
Fout! Verwijzingsbron niet
gevonden.**

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse zoals ingediend door de registratiehouder dus niet inhoudelijk beoordeeld. De resultaten die hieronder worden weergegeven zijn zoals de registratiehouder deze heeft gerapporteerd.

De kosteneffectiviteit wordt altijd bepaald ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. Gezien de hoge ziektelast, zoals gerapporteerd door de registratiehouder, (0,73 voor de pediatrie populatie en 0,74 voor de volwassen populatie, zie **Tabel 1**), zou het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY als uitgangspunt nemen voor de kosteneffectiviteit.

Tabel 1. Berekening van de ziektelast – zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Pediatrie	Volwassen
Resterende QALYs met standaard behandeling	17,79	11,19
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	66,89	66,89
Absoluut QALY verlies (fair innings)	49,1	31,43
Proportional shortfall	0,73	0,74

De resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder, geven aan dat olipudase alfa bij volwassenen resulteert in een verdisconteerde overlevingswinst van 7,08 jaar en een QALY winst van 7,50 ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij kinderen is dit 8,11 jaar en 12,21 QALY's. De incrementele kosten van olipudase alfa ten opzichte van best ondersteunende zorg bedragen volgens het ingediende model €11,97 miljoen voor volwassenen en €13,08 miljoen voor kinderen. De kosten van olipudase alfa zijn hier het grootste onderdeel van. De berekende ICER komt op ongeveer €1,60 miljoen/QALY voor volwassenen en €1,07 miljoen/QALY voor kinderen. De relevante referentiewaarde (berekend door de registratiehouder) lijkt op €80.000/QALY te liggen. De door de registratiehouder berekende ICER ligt dus een factor 12 tot 20 boven de referentiewaarde van €80.000/QALY die gerelateerd is aan de hoogste ziektelast categorie.

Kosteneffectiviteitsanalyse: Conclusie

Het Zorginstituut doet geen uitspraak over de methodologische kwaliteit van de ingediende analyse door de registratiehouder. Het Zorginstituut heeft desondanks besloten dat de ingediende analyse voldoende aanknopingspunten bevat voor besluitvorming. Op basis hiervan en de kosten per patiënt per jaar stelt het Zorginstituut vast dat de behandeling met olipudase alfa niet kosteneffectief is.

Conclusie Zorginstituut wetenschappelijke weging

Olipudase alfa bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Opname van dit geneesmiddel in het verzekerde pakket resulteert in meerkosten van €13,1 miljoen. Bij een maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY is behandeling met olipudase alfa niet kosteneffectief.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Overige argumenten/overwegingen/informatie van belang bij de vraag om olipudase alfa wel/niet te vergoeden. We hebben deze onderverdeeld in drie domeinen: onzekerheid, solidariteit/rechtvaardigheid en het competitieve landschap/redelijkheid van de prijs.

Onze referentie
Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.

Onzekerheden:

- Er zijn op dit moment nog geen gegevens bekend of behandeling met olipudase alfa ook leidt tot een vermindering van het aantal ASMD-gerelateerde complicaties, een verbetering van de levensverwachting.
- ASMD is een zeer heterogeen ziektebeeld. De symptomen, de ernst van de ziekte en de ziekteprogressie variëren sterk tussen patiënten.
- De patiënten met ASMD type A/B of type B uit de studies hadden vergeleken met de Nederlandse patiënten een grotere milt en een slechtere diffusiecapaciteit en hadden dus een ernstigere vorm van ASMD type A/B of type B dan de gemiddelde Nederlandse patiënt. Daarmee is het onzeker in welke mate het de levensverwachting kan verbeteren voor de gemiddelde Nederlandse patiënt, echter hebben patiënten met tragere ziekteprogressie en dus minder orgaanschade ook een grotere kans op volledig herstel. Er is onzekerheid welke Nederlandse patiënten baat zullen hebben van behandeling. De beroepsgroep heeft in een concept protocol met start- en stopcriteria opgesteld (zie bijlage V). De patiënten zullen worden behandeld in het expertisecentrum in Amsterdam.
- Olipudase alfa kan de bloedhersenbarrière niet passeren en heeft geen effect op neurologische klachten. Patiënten met (zeer) progressieve en/of ernstige neurologische klachten hebben daardoor minder baat van de behandeling en op de lange termijn mogelijk een slechtere kwaliteit van leven.
- Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse zoals ingediend door de registratiehouder niet inhoudelijk beoordeeld. Op basis van het ingediende model door de registratiehouder kan echter met grote zekerheid worden gesteld dat behandeling met olipudase alfa een zeer ongunstige kosteneffectiviteit kent.

Solidariteit/rechtvaardigheid

- Olipudase alfa is de eerste enzymvervangende therapie voor deze aandoening. Het heeft dezelfde werking als het lichaamseigen enzym en het betreft een levenslange behandeling. Er is geen alternatieve behandeling beschikbaar. Op dit moment worden patiënten behandeld met best ondersteunende zorg.
- De behandelkosten liggen, afhankelijk van het lichaamsgewicht, tussen de €526.991 en €819.764 per patiënt per jaar
- De macrokosten in het derde jaar worden geschat op €13,1 miljoen op basis van 20 patiënten.
- De totale incrementele kosten van olipudase alfa ten opzichte van best ondersteunende zorg bedragen volgens het door de registratiehouder ingediende model €11,97 miljoen voor volwassenen en €13,08 miljoen voor kinderen.

Competitieve landschap/redelijkheid van de prijs

- Olipudase alfa is de eerste enzymvervangende therapie voor ASMD. Er zijn op dit moment geen behandelingen voor ASMD die progressie van de ziekte kan stoppen of remmen. Patiënten krijgen nu alleen best ondersteunende zorg.
- Op de horizonscan staan geen andere nieuwe geneesmiddelen voor deze indicatie en er worden op de horizonscan geen indicatie-uitbreidingen verwacht voor olipudase alfa.
- Xenpozyme® is vergoed beschikbaar in de VS, Duitsland, Oostenrijk en Japan en middels het Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) programma (een voorwaardelijk toelatings programma) in Frankrijk. Vergoedingsprocedures voor olipudase alfa zijn lopend in een aantal landen, waaronder het VK en Italië.
- In 2023 bedroeg de wereldwijde omzet van olipudase alfa €91 miljoen.
- De HTA organisatie NICE (VK) kwam recent in haar final draft tot een negatief advies over vergoeding¹. Zowel de registratiehouder als NICE zelf komen tot een ICER boven £300,000 per QALY. Er loopt nu een hoger beroep vanuit de beroepsgroep op deze uitspraak van NICE.
- In Italië is reeds een positieve uitspraak geweest over de toegevoegde waarde². Het is voor het Zorginstituut onbekend of dit reeds geleid heeft tot vergoeding.
- In België is olipudase alfa inmiddels vergoed, het middel is daar ingestroomd zonder beoordeling van de kosteneffectiviteit.
- Zie ook bijlage IV voor de ACP tabel welke is ingevuld door de registratiehouder

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.

Vraag/vragen aan de commissie

- 1 Heeft u alle argumenten om de pakketcriteria te wegen?
- 2 Wat is uw weging van deze argumenten?
- 3 Tot welk advies komt de commissie op basis van deze argumenten?

Te raadplegen partijen

- Registratiehouder: Sanofi Nederland
- Beroepsgroep: Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Patiëntenvereniging: Vereniging voor Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)
- Zorgverzekeraars Nederland

Bijlage(n)

- I Farmacotherapeutisch rapport
- II Budgetimpactanalyse
- III Notitie kosteneffectiviteit
- IV ACP tabel (ingevuld door registratiehouder)
- V Gepast gebruik protocol

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10060/documents/674>

² https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2141519/75_XENPOZYME_scheda_innovativita_GRADE.pdf

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
Fout! Verwijzingsbron niet
gevonden.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport olipudase alfa (Xenpozyme®) bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure- sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 18 juni 2024

Colofon

Publicatienummer Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Projectnaam Zaaknummer	2020000299
Versienummer Projectleider Volgnummer	2024007671
Opdracht Opdrachtgever Opdrachtnemer Locatie Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Bijlage(n)	

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	14
3	Resultaten	15
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	17
3.3.1	Overige overwegingen	20
3.4	Ongunstige effecten	24
3.4.1	Overige overwegingen	25
3.5	Ervaring	26
3.6	Toepasbaarheid	27
3.7	Gebruiksgemak	28
4	Eindbeoordeling	29
4.1	Bespreking relevante aspecten	29
4.2	Eindconclusie	30
5	Farmacotherapeutisch Kompas	31
5.1	Oud advies	31
5.2	Nieuw advies	31
	Bijlage 1: Zoekstrategie	32
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	33
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	35
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	36
	Bijlage 5: Baseline tabel	37
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	39

Bijlage 7: GRADE evidence profiel	41
Literatuur	47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ALAT	Alanine aminotransferase
ASAT	Aspartaat aminotransferase
ASM	Zure-sfingomyelinase (<i>acid sphingomyelinase</i>)
ASMD	Zure-sfingomyelinasedeficiëntie (<i>acid sphingomyelinase deficiency</i>)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CZS	Centrale zenuwstelsel
DLco	Longdiffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (<i>Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide</i>)
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FACIT-Dyspneu	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Dyspnea symptom scale</i>
FU	Follow up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MF-SAF	<i>Myeloproliferative Syndrome Assessment Score</i>
MN	Meervouden van normale grootte (<i>multiples of normal</i>)
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
OLE	Open-label extensiestudie
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SD	Standaarddeviatie
SM	Sfingomyeline
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SRS	<i>Splenomegaly related symptom</i>
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van olipudase alfa (Xenpozyme®) bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B. Olipudase alfa is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De resultaten uit de ASCEND studie laten zien dat olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg bij volwassenen met ASMD type A/B of type B waarschijnlijk zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het miltvolume en mogelijk zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het levervolume. Daarnaast zorgt olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg bij volwassenen met ASMD type A/B of type B voor een klinisch relevante verbetering van de longdiffusiecapaciteit. Er werd geen klinisch relevant effect gevonden op de kwaliteit van leven.

Bij kinderen met ASMD type A/B en type B is de effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa onderzocht in de ASCEND-PEDS studie. De kwaliteit van het bewijs uit de ASCEND-PEDS studie was van zeer lage kwaliteit, om die reden is het effect van olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg op het miltvolume, de longdiffusiecapaciteit, het levervolume en de kwaliteit van leven erg onzeker. Olipudase alfa lijkt te zorgen voor een klinisch relevante vermindering van het miltvolume en het levervolume bij kinderen. Er werd bij kinderen geen klinisch relevant effect gevonden op de longdiffusiecapaciteit, maar het aantal metingen voor deze uitkomstmaat was zeer beperkt. De effecten die gevonden werden op het miltvolume en levervolume bij kinderen zijn ongeveer even groot als de effecten die gevonden werden bij volwassenen. Om die reden is er voldoende vertrouwen dat de effectiviteit van olipudase alfa bij kinderen met ASMD type A/B en type B ongeveer gelijk is aan die van volwassenen met dezelfde aandoening.

Olipudase alfa wordt over het algemeen goed verdragen en veroorzaakt weinig interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Ook staakten geen van de patiënten uit de klinische studies de behandeling vanwege ongunstige effecten.

Olipudase alfa is de eerste enzymvervangende therapie die geregistreerd is voor de behandeling van ASMD type A/B en type B. Het is daarmee ook de eerste behandeling dat mogelijk een effect heeft op de ziekteprogressie van ASMD en de symptomen van ASMD buiten het CZS. Het is op dit moment nog onbekend in hoeverre olipudase alfa ook de kans op ASMD-gerelateerde complicaties en/of sterfte kan verminderen. Het is daarnaast de vraag welke patiënten het meeste baat hebben van de behandeling met olipudase alfa. ASMD is namelijk een zeer veelzijdig ziektebeeld waarbij de mate van enzymactiviteit bepaald in welke mate de patiënt klachten ervaart van de ziekte. Ook passeert olipudase alfa de bloedhersenbarrière niet en heeft het dus geen effect op de neurologische klachten van de ziekte. Om al deze redenen zouden er volgens het Zorginstituut afspraken moeten komen die ervoor zorgen dat alleen de patiënten worden behandeld die baat hebben bij deze behandeling en te voorkomen dat de behandeling met olipudase alfa leidt tot een slechtere kwaliteit van leven op de lange termijn.

Olipudase alfa bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 mei 2024

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van olipudase alfa bij volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam	Olipudase alfa (Xenpozyme®)
Type toedieningsvorm ^[1]	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie 4 mg of 20 mg.
Geregistreerde indicatie ^[1] :	Olipudase alfa is geïndiceerd als enzymvervangingstherapie voor de behandeling van manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (<i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i> , ASMD) type A/B of type B, bij pediatrische en volwassen patiënten.
Claim van de registratiehouder:	Olipudase alfa heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige beschikbare behandeling (beste ondersteunende zorg) voor de behandeling van manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel bij patiënten met ASMD type A/B en ASMD type B.
Doseringsadvies ^[1] :	<p>De behandeling met olipudase alfa dient via een dosisescalatieschema geleidelijk te worden verhoogd tot de aanbevolen onderhoudsdosering om het risico op infusie-gerelateerde reacties te minimaliseren.</p> <p>Volwassenen: De aanbevolen startdosis is 0,1 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken. Daarna dient de dosering in stappen te worden verhoogd tot een aanbevolen onderhoudsdosis van 3 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken volgens het dosisescalatieschema (tabel 1 van de SmPC). Bij patiënten met een BMI>30 wordt de dosering berekend aan de hand van het optimaal lichaamsgewicht in plaats van het feitelijk lichaamsgewicht (optimaal lichaamsgewicht in kg= 30 × (feitelijke lengte in m)²).</p> <p>Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar: De aanbevolen startdosis is 0,03 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken. Daarna dient de dosering in stappen te worden verhoogd tot een aanbevolen onderhoudsdosis van 3 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken volgens het dosisescalatieschema in tabel 2 van de SmPC. Bij patiënten met een BMI>30 wordt de dosering berekend aan de hand van het optimaal lichaamsgewicht in plaats van het feitelijk lichaamsgewicht (optimaal lichaamsgewicht = 30 × (feitelijke lengte in m)²).</p> <p>Behandeling met olipudase alfa moet plaatsvinden onder toezicht van een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van ASMD of andere erfelijke metabole stoornissen.</p>

	Een infusie met olipudase alfa moet worden toegediend door een professionele zorgverlener die toegang heeft tot de juiste medische ondersteuning om mogelijke ernstige reacties te behandelen, zoals ernstige systemische overgevoeligheidsreacties.
<i>Samenstelling</i> ^[1] :	Elke injectieflacon bevat 4 mg of 20 mg olipudase alfa. Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 4 mg olipudase alfa per ml. Elke injectieflacon moet verder worden verdund voor gebruik.
<i>Werkingsmechanisme</i> ^[1] :	Olipudase alfa is een recombinant humaan zure-sfingomyelinase (ASM) dat de opstapeling van sfingomyeline (SM) vermindert in organen van patiënten met zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD).
<i>Bijzonderheden</i> :	Olipudase alfa is een weesgeneesmiddel ^[2] . Op 12 juli 2022 heeft de minister voor Medische Zorg en Sport olipudase alfa in de 'sluis' geplaatst.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) ook wel bekend als de ziekte van Niemann-Pick Type A of Type B is een erfelijke autosomaal recessieve zeer zeldzame stofwisselingsziekte. Bij ASMD is er sprake van een mutatie in het SMPD1 gen dat codeert voor het enzym zure-sfingomyelinase (ASM). Op dit moment zijn er enkele mutaties bekend in het gen die leiden tot ASMD, maar er is ook nog veel onbekend over de ernst van de ziekte en het type genmutatie. De mutaties in het gen voor ASM zorgen ervoor dat er minder van het enzym wordt geproduceerd en/of het enzym minder goed werkt.^[3, 4]

ASM is een enzym dat bepaalde vet, sfingomyeline (SM), in de lysosomen van cellen afbreekt. Doordat er een geen of een lagere activiteit van het enzym is, wordt sfingomyeline niet of onvoldoende afgebroken en gaat deze stapelen in cellen. Dit gebeurt met name in de cellen van de milt, lever en de longen, maar ook in de hersenen en zenuwen. De stapeling van sfingomyeline in weefsels en organen zorgt er voor dat deze organen minder goed functioneren en dit leidt uiteindelijk tot complicaties als leverfalen, interstitiële longziekte en bloedingen. Stapeling in de hersenen leidt tot een neurologische achteruitgang en dit kan van invloed zijn op zowel motorische als ook de cognitieve ontwikkeling van kinderen. De mate van residuale enzymactiviteit bepaalt de ernst van de ziekte en de symptomen. Alle patiënten met ASMD hebben een vergrote milt en de meeste patiënten hebben daarnaast ook een vergrote lever.^[3, 4]

Er wordt bij ASMD onderscheid gemaakt tussen drie vormen^[3, 4]:

- Infantiele neuroviscerale ASMD (ASMD type A): Dit is de ernstigste vorm van de ziekte en deze patiënten hebben geen tot bijna geen enzymactiviteit. De symptomen ontstaan na geboorte en patiënten overlijden voor hun derde levensjaar^[3, 4].
- Chronische viscerale ASMD (ASMD type B): Dit is de meeste heterogene vorm van de ziekte. Patiënten met ASMD type B hebben nog voldoende enzymactiviteit van ASM in de hersenen dat er geen neurologische symptomen optreden. De ziekteprogressie is langzamer dan bij type A. Er is een grote variatie tussen patiënten in de ernst van de symptomen, het ziektebeloop en de levensverwachting. De leeftijd bij diagnose varieert van jonge kinderen van enkele maanden oud tot volwassenen op middelbare leeftijd^[3, 4].
- Chronische neuroviscerale ASMD (ASMD type A/B): Dit is een mengvorm van de twee andere vormen. Patiënten met ASMD type A/B hebben in tegenstelling tot patiënten met type B neurologische symptomen en hebben dus een mindere enzymactiviteit dan patiënten met type B. De neurologische symptomen kunnen progressief zijn, maar deze kunnen ook jaren

stabiel blijven of zeer langzaam verergeren. De diagnose van ASMD type A/B wordt op een jongere leeftijd vastgesteld en ook overlijden patiënten op een jongere leeftijd dan patiënten met ASMD type B^[3, 4].

Het is voor artsen vaak moeilijk om een goed onderscheid te maken tussen ASMD type A/B en type B. Op dit moment is het nog niet mogelijk om op basis van het genetisch profiel het onderscheid te maken tussen type A/B en type B. Er zijn enkele mutaties zoals de homozygote p.Arg610del mutatie waarvan bekend is dat deze meestal zorgen voor een milder ziektebeloop met alleen symptomen buiten het CZS, echter is nog veel onbekend over de meeste mutaties vanwege de zeldzaamheid van de ziekte. Patiënten met type B kunnen een net zo progressieve ziekte hebben als patiënten met ASMD type A/B, ondanks het feit dat zij geen neurologische symptomen ervaren. Olipudase alfa kan de bloedhersenbarrière niet passeren en kan daarom alleen worden toegepast bij patiënten die geen of zeer milde stabiele of langzaam progressieve neurologische symptomen hebben. Olipudase alfa is om die reden enkel geregistreerd voor type A/B of type B.^[3]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

ASMD type kent een zeer variabel ziektebeloop waarbij zowel de symptomen als de mate van progressie tussen patiënten kan verschillen. Het optreden en de ernst van de symptomen van ASMD zijn afhankelijk van het orgaan of weefsel dat het meest is aangedaan.^[3-5]

De meeste patiënten hebben een vergrote milt en/of lever. Vanwege een vergrote milt kunnen trombocytopenie, bloedingen en soms ook bloedarmoede en leukopenie optreden. De vergroting van de lever leidt tot leverfibrose, levercirrose en uiteindelijk leverfalen. Daarnaast hebben patiënten met een vergrote lever ook een grotere kans op levertumoren. Ook hebben patiënten meestal last van een interstitiële longziekte. Patiënten hebben daarbij regelmatig last van (terugkerende) longontstekingen. Bij de meeste patiënten ontstaat uiteindelijk longfibrose en longschade. De ernst van de longziekte varieert sterk tussen patiënten. Door problemen in de stapeling en afbraak van vetten hebben patiënten een verhoogd cholesterol en daardoor hebben ze dus ook een verhoogd risico op hart en vaatziekten. Patiënten met ASMD hebben vaak last van klachten als chronische pijn, vermoeidheid en kortademigheid. Afhankelijk van het ASMD type kunnen patiënten ook last hebben van neurologische symptomen zoals leerproblemen, een ontwikkelingsachterstand, gedragsstoornissen, perifere neuropathie, spierzwakte, vermindering van reflexen en ataxie.^[3]

Patiënten met ASMD type A hebben de ernstigste vorm van de ziekte. Kinderen met ASMD type A hebben zeer progressieve neurodegeneratieve symptomen in het eerst levensjaar en hebben een vergrote lever en milt bij geboorte. Bij deze kinderen stopt plots de ontwikkeling als zij ongeveer 10 maanden oud zijn en daarna is er een zeer snelle neurodegeneratie en achteruitgang van ontwikkeling en vaardigheden. Daarnaast krijgen ze problemen met ademen en kunnen ze vanwege de achteruitgang van spieren moeilijk slikken. Kinderen met deze ziekte worden meestal niet ouder dan 3 jaar. Zoals hierboven genoemd is olipudase alfa niet geregistreerd voor patiënten met ASMD type A en in de rest van dit rapport wordt dit type buiten beschouwing gelaten.

Patiënten met ASMD type A/B en type B hebben een langzamere ziekteprogressie en een betere levensverwachting dan patiënten met ASMD type A^[3]. De mediane levensverwachting voor patiënten met ASMD type A/B is 8,5 jaar (2-32 jaar) en de mediane levensverwachting voor patiënten met ASMD type B is 23,5 jaar (0,58-72 jaar)^[6]. De voornaamste doodsoorzaken bij ASMD type A/B zijn longontsteking, leverfalen en neurodegeneratie en bij ASMD type B zijn dit longontsteking en leverfalen^[5-8].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De prevalentie van ASMD type A, type A/B of type B in Nederland wordt geschat op 0,53 per 100.000 inwoners^[9, 10]. Dit zou betekenen dat er 92 patiënten in Nederland zouden zijn met ASMD type A, type A/B of type B. Op dit moment zijn er bij het expertisecentrum 28 patiënten

bekend met ASMD. Dit betekent dat niet alle patiënten met ASMD gediagnosticeerd worden. Van de patiënten die bekend zijn, verwacht het expertisecentrum dat er op het moment van het schrijven van dit rapport 14 patiënten met ASMD type A/B of type B in aanmerking komen voor behandeling met olipudase alfa.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling voor ASMD staat beschreven in de internationale consensus richtlijn van Geberhiwot et al. 2023^[3]. Bij de ontwikkeling van deze richtlijn waren ook Nederlandse experts betrokken.

Er is in Nederland nog geen behandeling beschikbaar die de progressie van ASMD kan stoppen of remmen. Er is een medicamenteuze behandeling, olipudase alfa, geregistreerd voor de behandeling van symptomen buiten het CZS van ASMD type A/B en type B, echter wordt deze in Nederland nog niet vergoed. Op dit moment is het behandeldoel voor Nederlandse patiënten het verminderen van de symptomen, het verbeteren van de kwaliteit van leven en het monitoren en behandelen van complicaties van ASMD^[3]. Aangezien het een zeer heterogeen ziektebeeld is waarbij veel verschillende organen zijn betrokken, wordt in de richtlijn geadviseerd om de behandeling van patiënten met ASMD af te stemmen in een multidisciplinair team^[3]. Ook wordt geadviseerd om routinematig te monitoren op complicaties^[3]. De meeste patiënten in Nederland bezoeken minstens eens per jaar het ziekenhuis en dan worden ook aanvullende onderzoeken als een MRI van de buik, een fibroscan van de lever, een hoge resolutie CT van de longen en/of een longfunctietest uitgevoerd^[11].

Olipudase alfa is de eerste enzymvervangende therapie (ERT) die geregistreerd is voor de behandeling van manifestaties buiten het CZS van ASMD type A/B en type B^[2, 3]. Het is daarmee ook de eerste behandeling voor ASMD dat mogelijk een effect heeft op de ziekteprogressie van ASMD en de symptomen van ASMD buiten het CZS^[3]. Het geneesmiddel passeert de bloedhersensbarrière niet en daarom werkt het niet op de neurologische symptomen^[2]. In de internationale richtlijn wordt gesteld dat de behandeling met olipudase alfa moet worden overwogen bij alle individuele patiënten met ASMD en significante niet neurologische symptomen^[3]. De Nederlandse beroepsgroep heeft zelf start- en stopcriteria opgesteld voor de behandeling waarbij ook wordt gekeken naar de neurologische klachten die een patiënt met Type A/B heeft en waarbij wordt overwogen of behandeling bij deze patiënt ook zinvol is^[11]. Zo worden patiënten met neurologische klachten die de kwaliteit van leven meer beïnvloeden dan de niet neurologische klachten in de Nederlandse startcriteria uitgesloten van behandeling^[11]. Daarbij wordt zowel in het Nederlandse behandelprotocol als de Internationale richtlijn geadviseerd om de behandeling met olipudase alfa elke 3 of 6 maanden te monitoren en evalueren^[11].

Aangezien er op dit moment voor patiënten met ASMD type A/B en type B geen medicamenteuze behandeling beschikbaar is die de ziekteprogressie kan vertragen, zal olipudase alfa in de beoordeling vergeleken worden met best ondersteunende zorg.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet olipudase alfa (Xenpozyme®) bij volwassenen en kinderen met ASMD type A/B of type B en manifestaties buiten het CZS aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen en kinderen met ASMD type A/B of type B en manifestaties buiten CZS
Interventie	Olipudase alfa (0,03-3,0 mg/kg lichaamsgewicht (kinderen) of 0,1-3,0 mg/kg lichaamsgewicht (volwassenen) via infuus elke 2 weken)
Controle-interventie	Placebo
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none">– Mortaliteit/Sterfte– Miltvolume– Longdiffusiecapaciteit (DLco)– Levertvolume– Kwaliteit van leven (SRS-score, FACIT-Dyspneu score, EQ-5D-5L, SF-36 en PedsQL) <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none">– Incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten.– Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Voor een langdurige behandeling is een minimale follow-up duur van 12 maanden gewenst voor de effectiviteit en veiligheid. Bij voorkeur zou deze follow-up zelfs eerder langer zijn vanwege de zeer kleine patiëntenpopulatie en omdat dit een levenslange behandeling betreft. Voor het bepalen van de mortaliteit zou vanwege het relatief langzame ziektebeloop een zeer lange follow-up duur nodig zijn (> 20 jaar) om een verschil tussen olipudase alfa en best ondersteunende zorg te kunnen aantonen. In een longitudinale studie bij patiënten met ASMD type A/B en type B waren na 11 jaar follow-up pas 9 van de 59 patiënten (15%) overleden ^[8] .
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek wenselijk is. Vanwege het relatief trage ziektebeloop, de sterftekans en de kleine studiepopulatie is deze studieopzet voor het bepalen van de mortaliteit niet haalbaar. Bij volwassenen is een dubbelblinde RCT haalbaar voor de overige uitkomstmaten. Bij kinderen is dit niet haalbaar

vanwege patiënt en klinisch equipoise aangezien er op dit moment geen andere effectieve behandeling beschikbaar is. Bij kinderen zou het maximaal haalbare een enkelarmige open-label studie waarbij wordt vergeleken met een externe controlegroep met natuurlijk beloop.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Mortaliteit

ASMD-gerelateerde sterfte wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevante uitkomstmaat. Progressie van ASMD kan uiteindelijk leiden tot leverfalen, longontstekingen, bloedingen en/of cardiovasculaire events^[7, 6]. Patiënten met ASMD overlijden dan ook meestal als gevolg van complicaties van de ziekte^[7, 6]. Het ultieme doel van een behandeling voor ASMD is het bereiken van een normale levensduur zonder complicaties van de ziekte.

In de studies van olipudase alfa is deze uitkomstmaat niet vastgesteld. De EMA concludeerde dat om klinisch relevant effect vast te stellen op deze uitkomstmaat grote patiëntaantallen en een zeer lange follow-up duur noodzakelijk zouden zijn vanwege het zeer kleine aantal patiënten met deze ziekte en het zeer heterogene ziektebeeld^[2]. Zo kunnen patiënten op zeer jonge leeftijd overlijden, maar zijn er ook patiënten die een relatief normale levensduur hebben. Om die reden zou een studie langer dan 20 jaar moeten duren om een effect op sterfte te kunnen aantonen. Het Zorginstituut ziet in dat overlevingsdata moeilijk te verkrijgen zijn voor deze aandoening en heeft om die reden bij deze beoordeling gebruik gemaakt van surrogaat-uitkomstmaten voor mortaliteit en morbiditeit in plaats van de gewenste harde uitkomstmaten.

Miltvolume

De milt is de meest aangedane orgaan bij ASMD type A/B en type B aangezien in de milt de meeste stapeling van sfingomyeline plaatsvindt^[3, 4, 12, 13]. Alle patiënten met ASMD hebben dan ook een vergrote milt. Het miltvolume wordt bepaald met behulp van een abdominale MRI scan^[12, 13]. Het miltvolume wordt uitgedrukt in veelvoud van de normale grootte van de milt (MN). Een miltvolume < 5 MN wordt beschouwd als milde, 5 tot en met 15 MN als matig ernstige en > 15 MN als ernstige vergroting van de milt^[14, 15, 8]. Het miltvolume is een potentiële surrogaat-uitkomstmaat voor mortaliteit en morbiditeit^[13, 16]. De milt wordt gedurende progressie van de ziekte steeds groter en hierdoor neemt de kans op complicaties steeds verder toe^[13]. In de longitudinale SPHINGO-100 studie werd gevonden dat een milt groter dan 6 MN was geassocieerd met een hoger risico op overlijden^[8]. Ook andere studies bij patiënten met ASMD lieten zien dat het miltvolume een onafhankelijke voorspeller is van sterfte en ziekteprogressie^[7]. Op dit moment is echter nog onvoldoende bekend wat de precieze relatie is tussen een verlaging van het miltvolume en het voorkomen van sterfte en ASMD-gerelateerde complicaties.

Klinische relevantiegrens: Bij de ziekte van Gaucher een gelijksoortige aandoening als ASMD wordt een reductie van 30% van het miltvolume over een periode van 12 maanden gezien als klinisch relevant^[17]. Ook de CHMP heeft deze klinische relevantiegrens gehanteerd in haar beoordeling en daarnaast werd deze grens ook gebruikt in de studies van olipudase alfa^[2, 18].

Longdiffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLco)

Het merendeel van de patiënten met ASMD type A/B en type B heeft last van een interstitiële longziekte door de stapeling van sfingomyeline in de macrofagen die zich in de wand van de longen bevinden^[3]. Door deze stapeling neemt de diffusiecapaciteit in de longen af en ontstaat er uiteindelijk longfibrose en longschade^[3]. De longdiffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLco) is een meetmethode waarmee bepaald kan worden hoeveel zuurstof via de longblaasjes kan worden doorgegeven aan de rode bloedcellen^[19]. Bij deze test wordt gebruikt gemaakt van een spirometer^[19, 20]. De patiënten ademt via de spirometer een gasmengsel in dat zuurstof en koolstofmonoxide bevat en daarna blaast de patiënt uit in de spirometer^[20]. De spirometer bepaalt vervolgens de samenstelling van het gas dat de patiënt heeft uitgeblazen en aan de

hand van de hoeveelheid uitgeblazen koolstofmonoxide kan worden bepaald wat de diffusiecapaciteit van de longen is^[19, 20]. De DLco wordt meestal uitgedrukt als een percentage van de voorspelde waarde voor een gezonde volwassene van hetzelfde geslacht, dezelfde leeftijd en dezelfde grootte^[19]. Een DLco groter dan 80% wordt als beschouwd als normaal of niet beperkt, van 61 tot 80% als milde beperking van de diffusiecapaciteit, van 40 tot 60% als een matig ernstige beperking en lager dan 40% als ernstig beperking^[14, 15, 8]. Een verlaging van de DLco betekent dus een achteruitgang in de diffusiecapaciteit van de longen.

De diffusiecapaciteit (DLco) is bij ASMD de beste voorspeller van de progressie van de longziekte^[13]. In studies bij interstitiële longaandoeningen is een duidelijke relatie vastgesteld tussen een verslechtering van de diffusiecapaciteit en sterfte^[21, 22]. Patiënten met een verslechtering van de diffusiecapaciteit hadden een verhoogd risico op overlijden en verondersteld wordt dat dit ook zal gelden voor patiënten met ASMD^[13, 21, 22]. Er zijn op dit moment nog geen studies die de relatie tussen de DLco en de mortaliteit en morbiditeit bij ASMD hebben onderzocht^[13, 16]. Enkele observationele studies lieten wel zien dat een achteruitgang in de DLco leidde tot een toename in de ernst van de ziekte^[5, 8].

Klinische relevantiegrens: Bij interstitiële longziekten wordt een verbetering van 15% na 12 maanden gehanteerd als klinische relevantiegrens^[23, 24]. Ook de CHMP heeft deze klinische relevantiegrens gehanteerd in haar beoordeling en daarnaast werd deze grens ook gehanteerd in de studies van olipudase alfa om de mate van respons vast te stellen^[2, 18].

Levervolume

Het merendeel van de patiënten met ASMD type A/B en type B heeft naast een vergrote milt ook een vergrote lever door stapeling van sfigomyeline in de lever^[3]. Het levervolume wordt bepaald met behulp van een abdominale MRI scan^[15]. Het levervolume wordt uitgedrukt in veelvoud van de normale grootte van de lever (MN)^[15]. Een miltvolume < 1,25 MN wordt beschouwd als milde, 1,25 tot en met 2,5 MN als matig ernstige en > 2,5 MN als ernstige vergroting van de lever^[14, 15, 8]. Vergroting van de lever leidt tot leverfibrose, levercirrose en uiteindelijk leverfalen. Leverfalen is naast longontstekingen een van de voornaamste doodsoorzaken van ASMD^[6-8]. Hiermee is het levervolume een potentiële surrogaat voor morbiditeit en mortaliteit, echter is de relatie tussen het levervolume en de kans op sterfte nog onvoldoende aangetoond in observationele studies^[16]. Ook is nog niet bekend wat de precieze relatie is tussen een verlaging van het levervolume en het voorkomen van sterfte en ASMD-gerelateerde complicaties.

Klinische relevantiegrens: Bij de ziekte van Gaucher een gelijksoortige aandoening als ASMD wordt een reductie van 20% van het levervolume en/of het bereiken van een normale levergrootte over een periode van 12 maanden gezien als klinisch relevant^[17]. Ook de CHMP heeft deze klinische relevantiegrens gehanteerd in haar beoordeling en daarnaast werd deze grens ook gebruikt in de studies van olipudase alfa^[2, 18].

Kwaliteit van leven (SRS score, FACIT-dyspneu en PedsQL)

Op dit moment zijn er geen ASMD-specifieke kwaliteit van leven vragenlijsten beschikbaar. In de ASCEND studie werd gebruik gemaakt van onder andere de *splenomegaly related symptom* (SRS) score en de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Dyspnea symptom scale* (FACIT-Dyspneu)^[18]. Daarnaast werden in de ASCEND studie ook de algemene kwaliteit van leven vragenlijsten EQ-5D-5L en SF-36 meegenomen^[18]. In de ASCEND-PEDS studie werd de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) vragenlijst^[14].

De SRS score is een kwaliteit van leven vragenlijst waarbij de invloed van de symptomen van vergrote milt op de kwaliteit van leven wordt bepaald. Deze vragenlijst bestaat uit 5 vragen voor de 5 meest voorkomende klachten van een vergrote milt (verminderde eetlust/vroegtijdige verzadiging, abdominaal ongemak, abdominale pijn, mogelijkheid om voor over te buigen en abdominaal lichaamsbeeld) en is afgeleid van de Myeloproliferative Syndrome Assessment Score

(MF-SAF). De score varieert van 0 tot 50. Hoe hoger de score, hoe slechter de kwaliteit van leven.^[18, 16]

De FACIT-Dyspneu score is een kwaliteit van leven vragenlijst die de invloed van dyspnoe op het dagelijks leven bepaald. Deze vragenlijst bestaat uit tien vragen waarbij de patiënt aangeeft in welke mate hun dagelijkse activiteit worden beïnvloed door kortademigheid. De score varieert van 0 tot 30. Hoe hoger de score, hoe slechter de kwaliteit van leven.^[25]

De kwaliteit van leven bij kinderen werd in de ASCEND-PEDS studie gemeten met behulp van de PedsQL score. De PedsQL score is een vragenlijst met 23 vragen onderverdeeld in 5 domeinen: het lichamelijk functioneren (8 vragen), emotioneel functioneren (5 vragen), sociaal functioneren (5 vragen) en het functioneren op school (5 vragen). De schaal bij deze kwaliteit van leven vragenlijst loopt van 0 tot 100. Een hogere score betekent een betere kwaliteit van leven.^[26]

Geen van de kwaliteit van leven vragenlijsten is gevalideerd voor patiënten met ASMD type A/B of type B^[2]. Op dit moment is dus ook nog niet vastgesteld wat de klinische relevantiegrens is voor deze vragenlijsten bij patiënten met ASMD.

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten' en 'percentage stakeholders vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over olipudase alfa bij volwassenen en kinderen met ASMD type A/B of type B. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Klinische studies waarin olipudase alfa vergeleken is met best ondersteunende zorg bij volwassenen en kinderen met ASMD type A/B of type B
2. Open-label klinische studies met olipudase alfa bij kinderen met ASMD type A/B of type B

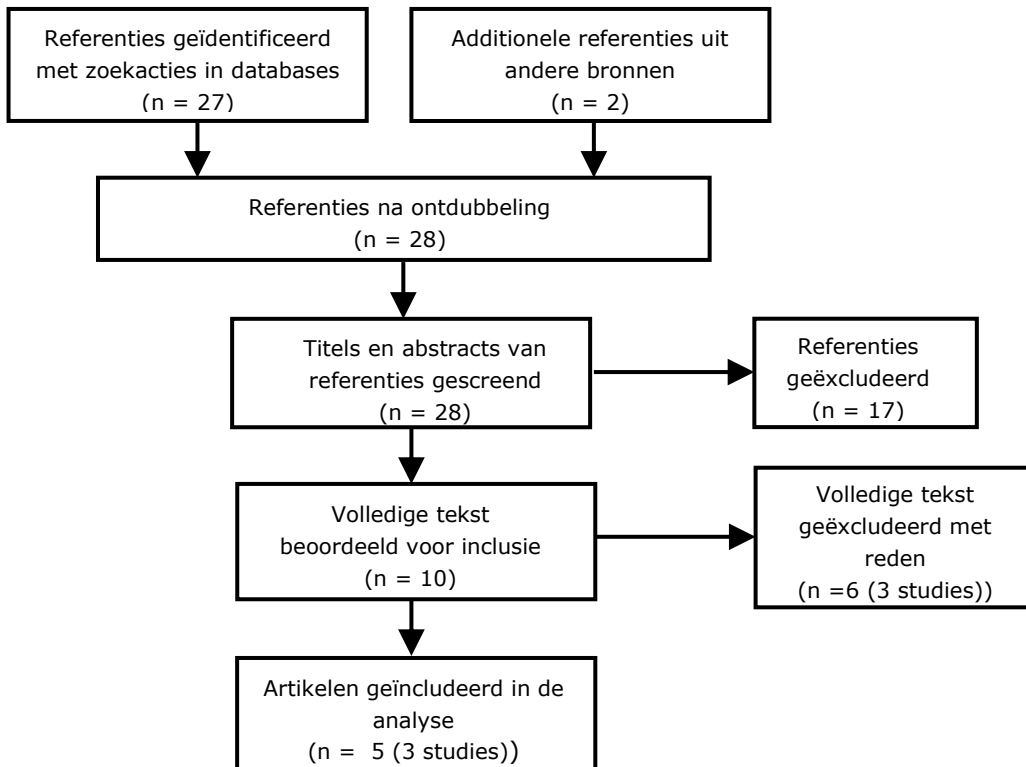
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 28 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies (5 gepubliceerde artikelen) voldeden aan de inclusiecriteria. Een studie werd toegevoegd als ondersteunend bewijs. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er zijn geen gerandomiseerde placebogecontroleerde studies waarin de effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa werd onderzocht bij zowel volwassenen als kinderen met ASMD type A/B of type B. Voor volwassenen is er één placebogecontroleerde RCT (ASCEND^[18, 27]) beschikbaar die voldeed aan de PICO. Echter is er geen RCT beschikbaar die de effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa bij kinderen met ASMD type A/B en type B heeft onderzocht. Er is voor kinderen alleen een enkelarmige studie (ASCEND-PEDS^[14, 28]) beschikbaar die voldeed aan de PICO. Om die reden is gekozen om voor de beoordeling de patiëntenpopulatie te splitsen voor volwassenen en kinderen, aangezien de studies niet vergelijkbaar zijn.

Volwassenen met ASMD type A/B en type B

ASCEND^[18, 27] (Olipudase alfa versus placebo bij volwassenen)

De effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa bij volwassenen met ASMD type A/B en type B is onderzocht in één dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerd, multicenter fase II/III studie. Patiënten waren 18 jaar en ouder en hadden chronische ASMD (type A/B of type B) die was vastgesteld met enzymtesten en/of genotypering. Patiënten hadden een DLco \leq 70% van de voorspelde normale waarde, een miltvolume \geq 6 MN en een SRS-score \geq 5. Patiënten mochten een gedeeltelijke splenectomie hebben ondergaan als de operatie langer dan 1 jaar geleden was en het restvolume van de milt minstens 6 MN was. Patiënten met een gemiddeld

aantal bloedplaatjes $< 60 \times 10^9/l$, een ALAT of ASAT > 250 IU/l en een totaal bilirubine $> 1,5$ mg/dl bij screening werden geëxcludeerd.^[18]

Patiënten werden random verdeeld (verhouding 1:1) over twee behandelarmen (olipudase alfa en placebo). Patiënten kregen elke twee weken een infuus met olipudase alfa of placebo (0,9% NaCl). De startdosering van olipudase alfa was 0,1 mg/kg lichaamsgewicht en de dosering werd op basis van een dosisescalatieschema elke twee weken verhoogd tot de optimale onderhoudsdosis van 3 mg/kg lichaamsgewicht. De dosering kon tijdelijk worden aangepast of het infuus kon tijdelijk worden uitgesteld indien er sprake was van infusiereacties. De behandelduur in de studie was 52 weken. Patiënten die de studie voltooiden konden deelnemen aan de extensiestudie waarin alle patiënten behandeld werden met olipudase alfa en de maximale behandelduur in extensiestudie was 5 jaar en 3 maanden.^[18, 27]

De primaire uitkomstmaten in de ASCEND studie waren het miltvolume en de longdiffusiecapaciteit (DLco). Het levervolume, de kwaliteit van leven (SRS-score en FACIT-dyspneu score) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in deze studie.^[18]

Kinderen met ASMD type A/B en type B

ASCEND-PEDS^[14, 28] (Enkelarmige studie van olipudase alfa bij kinderen)

De effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa bij kinderen met ASMD type A/B en type B is onderzocht in één ongecontroleerde (enkelarmige), open-label, multicenter fase I/II studie. Patiënten waren kinderen van 0 tot 18 jaar met chronische ASMD (type A/B of type B) die was vastgesteld met enzymtesten en/of genotypering. Patiënten hadden een miltvolume ≥ 5 MN en een lichaamslengte Z-score ≥ 1 . Patiënten mochten een gedeeltelijke splenectomie hebben ondergaan als de operatie langer dan 1 jaar geleden was en het restvolume van de milt minstens 5 MN was. Patiënten met een gemiddeld aantal bloedplaatjes $< 60 \times 10^9/l$, een ALAT of ASAT > 250 IU/l en een totaal bilirubine $> 1,5$ mg/dl bij screening werden geëxcludeerd. Daarnaast werden patiënten geëxcludeerd als zij acute of zeer progressieve neurologische symptomen hadden of een genotype hadden die was geassocieerd met infantiele neuroviscerale ASMD Type A.^[14]

Patiënten kregen elke twee weken een infuus met olipudase alfa. De startdosering van olipudase alfa was 0,03 mg/kg lichaamsgewicht en de dosering werd op basis van een dosisescalatieschema elke twee weken verhoogd tot de optimale onderhoudsdosis van 3 mg/kg lichaamsgewicht. De dosering kon tijdelijk worden aangepast of het infuus kon tijdelijk worden uitgesteld indien er sprake was van infusiereacties. De behandelduur in de studie was 52 weken. Patiënten die de studie voltooiden konden deelnemen aan de extensiestudie waarin alle patiënten behandeld werden met olipudase alfa en de extensiestudie had een geplande minimale behandelduur van 3 jaar.^[14, 28]

De primaire uitkomstmaat in de ASCEND-PEDS studie was de veiligheid en de toleerbaarheid. Het miltvolume, de longdiffusiecapaciteit (DLco), het levervolume en de kwaliteit van leven (PEDS-QL score) waren exploratieve/additionele uitkomstmaten in deze studie.^[14]

SPHINGO-100^[8] (Natuurlijk beloop van ASMD type A/B en type B)

Om te kunnen bepalen of olipudase alfa het natuurlijk beloop van ASMD type A/B of type B beïnvloedt, werd in de EPAR een vergelijking gemaakt met een natuurhistorische controlegroep uit de SPHINGO-100 studie^[2]. De patiëntenpopulatie in de SPHINGO-100 wijkt af van de studiepopulatie van de ASCEND-PEDS studie aangezien er zowel volwassenen als kinderen met ASMD type A/B als type B werden geïnccludeerd^[8]. Ook omvat de SPHINGO-100 studie niet de gehele kinderopulatie aangezien aan deze prospectieve studie enkel kinderen ouder dan 6 jaar mochten deelnemen^[8]. Om die reden werden de data uit de ASCEND-PEDS studie gematcht met de data uit de SPHINGO-100 studie voor kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar^[2].

De SPHINGO-100 studie is een longitudinale prospectieve studie met als doel om de symptomen, het ziektebeloop, de mortaliteit en de morbiditeit in kaart te brengen bij

volwassenen en kinderen met ASMD type A/B of type B (chronische ASMD) uit vijf verschillende landen (Verenigde Staten, Brazilië, Italië, Frankrijk en Duitsland). In deze studie namen patiënten deel van 6 jaar en ouder met ASMD type A/B of type B die was vastgesteld op basis van de ASM activiteit en patiënten hadden minstens twee klinische symptomen van ASMD. Patiënten met infantiele neuroviscerale ASMD type A werden geëxcludeerd, evenals patiënten die andere co-morbiditeiten hadden die van invloed konden zijn op het onderzoek. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding gaven, mochten niet deelnemen aan het onderzoek. Daarnaast mochten patiënten die deelnamen aan de SPHINGO-100 studie niet deelnemen aan onderzoeken voor nieuwe geneesmiddelen bij ASMD. Inclusie vond plaats tussen 5 mei 2001 en 17 juni 2002 en de laatste metingen zijn voltooid. Voor de vergelijking met de ASCEND-PEDS studie werd de data na 1 jaar follow-up gebruikt, omdat dit overeenkwam met de follow-up duur uit de studie. De mediane observatieduur in de SPHINGO-100 studie was 10,2 jaar met een minimale follow-up van 4,7 jaar en een maximale follow-up van 11,1 jaar.^[8]

De algehele overleving/sterfte, het miltvolume, het levervolume en de longdiffusiecapaciteit (DLco) werden in de SPHINGO-100 studie meegenomen als uitkomstmaten.^[8]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinenkenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

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

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

ASMD-gerelateerde sterfte

In de ASCEND studie en de ACEND-PEDS studie was sterfte geen uitkomstmaat van de studie^[18, 14]. De sterfte werd wel bijgehouden in de studies, echter waren er na de behandelduur in beide studies geen sterfgevallen^[18, 14]. Ook in de interim-analyses van de open-label extensiestudies van olipudase alfa zijn tot op heden nog geen sterfgevallen gemeld^[27, 28, 15].

Miltvolume

Volwassenen

In de ASCEND studie was de gemiddelde verandering van het miltvolume t.o.v. de baselinewaarde na 52 weken -39,5% (95% BI: -44,4;-34,5%) voor de olipudase alfa groep en + 0,48% (95% BI -4,6;5,6) voor de placebogroep^[2, 18]. Het gemiddeld verschil tussen olipudase alfa en placebo na 52 weken was -39,9% (95% BI: -47,1;-32,8)^[2, 18]. Zeventien patiënten (94,4%, N=18) in de olipudase alfa groep en geen van de patiënten (0%, N=18) in de placebogroep had een vermindering van het miltvolume van minstens 30%^[2, 18].

Er is sprake van enige onzekerheid over het effect vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs over de relevantie van het verlagen van het miltvolume in relatie tot mortaliteit en morbiditeit (indirect bewijs).

GRADE-conclusie:

Olipudase alfa resulteert vergeleken met best ondersteunende zorg, waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinische relevante vermindering van het miltvolume bij volwassenen met ASMD type A/B en type B.

Kinderen

Voor de vergelijking tussen olipudase alfa en best ondersteunende zorg alleen, wordt in de EPAR data uit de ASCEND-PEDS studie vergeleken met data van een natuurhistorische controlegroep uit de SPHINGO-100 studie^[2]. In de SPHINGO-100 studie werden geen kinderen jonger dan 6 jaar geïncludeerd en daarom werd er alleen de data van kinderen van 6 jaar en ouder uit de ASCEND-PEDS studie gebruikt voor de vergelijking^[2]. Na 52 weken was voor kinderen van 6 tot 18 jaar de verandering in miltvolume t.o.v. de baselinewaarde -47,71% (95% BI: -53,3;-42,1) in de ASCENDS-PEDS studie en -1,5% (95% BI: -6,6;3,7) in de SPHINGO-100 studie^[2]. Het verschil tussen olipudase alfa en de natuurhistorische controlegroep was -46,3% (95% BI: -54,1;-38,5)^[2].

Voor de algehele studiepoppulatie in de ASCEND-PEDS studie werd een verandering in miltvolume t.o.v. de baselinewaarde gevonden van -49,2% (95% BI: -53,74;-44,66)^[29, 2]. Alle kinderen in de ASCEND-PEDS studie (N=20) hadden een vermindering van het miltvolume.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de observationele studieopzet met risico op selectiebias en confounding (risk of bias), de indirecte vergelijking met de natuurhistorische controlegroep, de patiëntenpopulatie die afwijkt van de PICO en het ontbreken van wetenschappelijk bewijs over de relevantie van het verlagen van het miltvolume in relatie tot mortaliteit en morbiditeit (indirect bewijs).

GRADE-conclusie:

Het effect van olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg op het miltvolume bij kinderen met ASMD type A/B of type B is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Longdiffusiecapaciteit (DLco)

Volwassenen

Na 52 weken behandeling in de ASCEND studie was de gemiddelde verandering van de DLco t.o.v. de baselinewaarde +22,0% (95% BI: 15,2;28,8) in de olipudase alfa groep en + 3,0% (95% BI: -3,9;9,9) in de placebogroep^[2, 18]. Het gemiddeld verschil tussen olipudase alfa en placebo na 52 weken was +19,0% (95% BI: 9,4;28,7)^[2, 18]. Vijf patiënten (27,8%, N=18) in de olipudase alfa groep en geen van de patiënten (0%, N=18) in de placebogroep had een verbetering van de DLco van minstens 15%^[2, 18].

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs over de relevantie over de relevantie van het effect op de DLco in relatie tot mortaliteit en morbiditeit (indirect bewijs) en het betrouwbaarheidsinterval dat de klinische relevantiegrens van 15% doorkruist (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:

Olipudase alfa resulteert vergeleken met best ondersteunde zorg mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinische relevante verbetering van de longdiffusiecapaciteit bij volwassenen met ASMD type A/B en type B.

Kinderen

Voor de vergelijking tussen olipudase alfa en best ondersteunende zorg alleen, wordt in de EPAR data uit de ASCEND-PEDS studie vergeleken met data van een natuurhistorische controlegroep uit de SPHINGO-100 studie^[2]. In de SPHINGO-100 studie werden geen kinderen jonger dan 6 jaar geïncludeerd en daarom werd er voor deze vergelijking alleen de data van kinderen van 6 jaar en ouder uit de ASCEND-PEDS studie gebruikt^[2]. Na 52 weken was de verbetering van de DLco +27,8% (95% BI: 7,8;47,8) in de ASCENDS-PEDS studie en +27,9% (95% BI: -8,8;64,5) in de SPHINGO-100 studie^[2]. Het gemiddeld verschil tussen olipudase alfa en de controlegroep was -0,06% (95% BI: -42,4;42,3). In de SPHINGO-100 studie was er één patiënt met een afwijkende waarde ten opzichte van de andere patiënten^[2]. Deze patiënt had in tegenstelling tot de andere patiënten een verbetering van de longfunctie en deze waarde was gemeten na 64 weken follow-up^[2]. Als deze patiënt geëxcludeerd wordt uit de analyse dan is het gemiddeld verschil tussen olipudase alfa en de controlegroep +9,0% (95% BI: -31,8;49,8)^[2].

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de observationele studieopzet met risico op selectiebias en confounding (risk of bias), het ontbreken van wetenschappelijk bewijs over de relevantie van het effect op de DLco in relatie tot mortaliteit en morbiditeit, de indirecte vergelijking met de natuurhistorische controlegroep, de patiëntenpopulatie die afwijkt van de PICO (indirect bewijs) en het brede betrouwbaarheidsinterval (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:

Het effect van olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg op de longdiffusiecapaciteit bij kinderen met ASMD type A/B of type B is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Levervolume

Volwassenen

In de ASCEND studie was na 52 weken de verandering van het levervolume t.o.v. de baselinewaarde -28,06% (95% BI: -33,34;-22,78)^[29] in de olipudase alfa groep en -1,47% (95% BI: -6,85;3,91)^[29] in de placebogroep^[2, 18]. Voor het levervolume werd door het Zorginstituut een gemiddeld verschil berekend van -26,59% (95% BI: -33,56;-19,62)^[29].

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs over de relevantie van het verlagen van het levervolume in relatie tot mortaliteit en morbiditeit (indirect bewijs) en het betrouwbaarheidsinterval dat de klinische relevantiegrens van 20% doorkruist (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:

Olipudase alfa resulteert vergeleken met best ondersteunende zorg mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinische relevante vermindering van het levervolume bij volwassenen met ASMD type A/B en type B.

Kinderen

Voor de vergelijking tussen olipudase alfa en best ondersteunende zorg alleen, wordt in de EPAR data uit de ASCEND-PEDS studie vergeleken met data van een natuurhistorische controlegroep uit de SPHINGO-100 studie^[2]. In de SPHINGO-100 studie werden geen kinderen jonger dan 6 jaar geïncludeerd. Daarom werd voor deze vergelijking alleen de data van kinderen van 6 jaar en ouder uit de ASCEND-PEDS studie gebruikt. Voor kinderen van 6 tot 18 jaar was na 52 weken de verandering in het levervolume -39,52% (95% BI: -44,3;-34,8) in de ASCENDS-PEDS studie en +8,7% (95% BI: -6,94;24,3) in de SPHINGO-100 studie^[2]. Het gemiddeld verschil tussen olipudase alfa en de controlegroep was -48,2% (95% BI: -64,2;-32,2)^[2].

Voor de algehele studiepopulatie in de ASCEND-PEDS studie werd een verandering in miltvolume t.o.v. de baselinewaarde gevonden van -40,6% (95% BI: -45,0;-36,2)^[2, 29].

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de observationele studieopzet met risico op selectiebias en confounding (risk of bias), het ontbreken van wetenschappelijk bewijs over de relevantie van het verlagen van het levervolume in relatie tot mortaliteit en morbiditeit, de patiëntenpopulatie die afwijkt van de PICO en de indirecte vergelijking met de natuurhistorische controlegroep (indirect bewijs).

GRADE-conclusie:

Het effect van olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg op het levervolume bij kinderen met ASMD type A/B of type B vergeleken is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Kwaliteit van leven (SRS, FACIT-Dyspnoe en PedsQL)

Volwassenen

In de ASCEND studie werd voor de invloed van symptomen van ASMD op de kwaliteit van leven gemeten met verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten^[18]. De resultaten van de SRS score en de FACIT-dyspneu score zijn gepubliceerd in de EPAR^[2]. Voor de SF-36 en de EQ-5D-5L werd

geen statistisch significant verschil gevonden tussen olipudase alfa en placebo, echter zijn deze resultaten niet gepubliceerd en zullen daarom niet meegenomen worden in de GRADE beoordeling^[18].

Na 52 weken was de verandering in de SRS score t.o.v. de baseline waarde -7,66 punten (95% BI: -12,70;2,62)^[29] in de olipudase alfa groep en -9,28 punten (95% BI: -14,44;-4,12)^[29] in de placebogroep^[2]. Het gemiddeld verschil tussen olipudase alfa en placebo was +1,62 punten (95% BI: -5,30;6,16)^[2]. Door het Zorginstituut werd voor de SRS score een SMD berekend van 0,17 (95% BI: -0,54;0,87)^[29].

De verandering in de FACIT-Dyspneu score t.o.v. de baselinewaarde was na 52 weken in de ASCEND studie -5,86 punten (95% BI: -9,43;-2,29)^[29] in de olipudase alfa groep en -6,77 punten (95% BI: -10,80;-2,74)^[29] in de placebogroep^[2]. Het gemiddeld verschil tussen olipudase alfa en placebo was +0,91 punten (95% BI: -4,35;8,54)^[2]. Door het Zorginstituut werd voor de FACIT-Dyspneu score een SMD berekend van 0,12 (95% BI: -0,54;0,77)^[29].

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de zeer brede betrouwbaarheidsintervallen (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat olipudase alfa vergeleken met best ondersteunde zorg resulteert in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij volwassenen met ASMD type A/B en type B.

Kinderen

In de ASCEND-PEDS studie verbeterde de kind-gerapporteerde PedsQL vermoeidheidsscore met 13,3 punten en dit effect was statistisch significant^[2]. Ook voor de verzorger-gerapporteerde PedsQL score werd er een statistisch significante verbetering op de vermoeidheidsscore gevonden^[2]. Voor de PedsQL totaalscore werd er na 52 weken ook een statistisch significante verbetering gevonden voor zowel de vragenlijsten van de kinderen als de verzorgers^[2]. Bij de kinderen werd daarnaast een statistisch significante verbetering gevonden voor de PedsQL subscore voor cognitie en bij verzorgers werd er een statistisch significante verbetering gevonden voor de PedsQL subscore voor sociaal functioneren^[2]. Vanwege het ontbreken van data omtrent deze scores is het niet mogelijk om een goede uitspraak te kunnen doen over de klinische relevantie van dit effect. Olipudase alfa lijkt mogelijk de kwaliteit van leven bij kinderen te verbeteren, maar in welke mate is op dit moment dus nog onbekend. De kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat in de SPHINGO-100 studie en werd in deze observationele studie niet gemeten^[8]. Om die reden is het voor de kwaliteit van leven niet mogelijk om een indirecte vergelijking te maken tussen olipudase alfa en best ondersteunende zorg.

GRADE-conclusie:

Vanwege het ontbreken van een natuurhistorische controlegroep is het niet mogelijk om een GRADE-conclusie te formuleren voor deze uitkomstmaat.

3.3.1 Overige overwegingen

ASMD-gerelateerde sterfte en ASMD-gerelateerde complicaties

In de studies van olipudase alfa werden sterfte en het optreden van ASMD-gerelateerde complicaties zoals longontstekingen, leverfalen en bloedingen alleen meegenomen als adverse events^[14, 28, 18, 27]. De studies hadden een te kleine studiebevolking en een te korte follow-up duur om een klinisch relevant effect te kunnen vaststellen op deze uitkomstmaten. In de studies werd vooral gekeken naar het effect van olipudase alfa op uitkomstmaten als het miltvolume, de longdiffusiecapaciteit en het levervolume^[14, 28, 18, 27]. Op dit moment zijn er geen studies die laten zien welke mate van verbetering op deze uitkomstmaten bij patiënten met ASMD type A/B en type B leidt tot een lagere kans op sterfte of het optreden van ASMD-gerelateerde complicaties. Daarom blijft het op dit moment nog de vraag of de ziekteprogressie wordt gestopt, ASMD-gerelateerde complicaties worden voorkomen en de levensverwachting

toeneemt. Deze gegevens zullen verzameld moeten worden in een register om in de toekomst te kunnen beoordelen of de behandeling met olipudase alfa ook effectief is op deze harde uitkomstmaten. Daarnaast is er op dit moment nog geen effect aangetoond op de kwaliteit van leven en ook dit zou nog onderzocht moeten worden in de praktijk.

Lange-termijn-effectiviteit van olipudase alfa in open-label extensiestudies

Patiënten die de ASCEND of de ASCEND-PEDS studie voltooiden, konden deelnemen aan de open-label extensiestudies van deze studies^[28, 27]. Alle patiënten in deze studies werden behandeld met olipudase alfa. Er waren geen sterfgevallen in interim-analyses van beide open-label studies na een follow-up van 52 weken^[28, 27]. Ook in de interim-analyse van extensiestudie van de fase 1B studie waren er na een 6,5 jaar behandeling met olipudase alfa nog geen van de patiënten overleden^[15].

De interim-analyses van de ASCEND-OLE en de ASCEND-PEDS OLE laten zien dat het miltvolume en het levervolume nog blijven dalen, maar dat dit na twee jaar behandeling lijkt af te vlakken en het levervolume en miltvolume dan relatief constant blijven^[2, 27, 28]. Dit wordt ook bevestigd door de interim-analyse fase 1B open-label extensie studie met een follow-up duur van 6,5 jaar^[15]. Ook hier werd gezien dat het miltvolume en het levervolume nog verder blijven dalen^[15]. Na ongeveer twee jaar behandeling met olipudase alfa lijkt dit effect af te vlakken en daalt nog licht of blijft relatief constant^[15]. Dit geldt ook voor de DLco^[15]. In het tweede jaar van de behandeling daalt deze nog licht en lijkt daarna af te vlakken^[15]. Bij twee patiënten in de fase 1B studie verbeterde de DLco nog verder na 2 jaar behandeling^[15]. Het effect op het miltvolume, het levervolume en de DLco blijft dus minimaal behouden of daalt nog licht^[15].

Tabel 1: Resultaten voor miltvolume, longdiffusiecapaciteit en levervolume uit open-label extensiestudies van ASCEND^[27] en ASCEND-PEDS^[28]

Tijd sinds behandeling	ASCEND OLE ^[2, 27]		ASCEND-PEDS OLE ^[2, 28]
Behandelarm	Olipudase alfa	Placebo → Olipudase alfa	Olipudase alfa
Verandering in miltvolume			
52 weken	-30% (N=17)	-35,9% (N=11)	-49,2% (N=20)
104 weken	-47,0% (N=14)	-48,6% (N=8)	-60,9% (N=20)
132 weken	-52,18% (N=13)	-	-
156 weken	-49,9% (N=6)	-	-
Verandering in DLco			
52 weken	+22,0% (N=17) (95% BI: 15,2;28,8)	+28,0% (N=16) (95% BI: 14,8;41,2)	+32,9% (N=9)
104 weken	+28,5% (N=17) (95% BI: 15,4;41,6)	-	+46,4% (95% BI: 36,9;55,9)
Verandering in Levervolume			
52 weken	-28,1% (N=17)	-30,7% (N=11)	-40,6% (N=20)
104 weken	-33,4% (N=14)	-34,4 (N=8)	-49,0% (N=20)
132 weken	-35,2% (N=13)	-	-
156 weken	-33,9% (N=6)	-	-

Biomarkers

In de studies van olipudase alfa werd ook het effect op de biomarkers bij ASMD bepaald (Tabel 2)^[2]. Op dit moment is er nog geen wetenschappelijk bewijs dat een reductie van deze biomarkers ook leidt tot een vertraging van de ziekteprogressie en daarmee een betere levensverwachting^[12]. Echter is vanuit het ziektebeeld theoretisch verklaren dat een vermindering van deze biomarkers betekent dat er minder stapeling is van sfingomyeline in het lichaam^[12]. Daarnaast kan uit de biomarkers worden opgemaakt dat het olipudase alfa zorgt

voor een aanzienlijke reductie in de stapeling van sfigomyeline in de lever en dat de effecten tussen volwassenen en kinderen op de biomarkers ongeveer gelijk zijn.

Tabel 2: Resultaten voor de belangrijkste biomarkers in de ASCEND en ASCEND-PEDS studie

	ASCEND ^[2]		ASCEND-PEDS ^[2]
Behandelarm	Olipudase alfa (N=18)	Placebo (N=18)	Olipudase alfa (N=20)
Verandering in plasma lysosfingomyeline t.o.v. baseline (Week 52)	-77,7% (95% BI: -85,9;-69,5)	-5,0% (95% BI: -13,9;3,9)	-87,2% (95% BI: -89,9;-84,5)
Vershil t.o.v. placebo	-72,7% (95% BI: -83,9;-61,5, p<0,001)		-
Verandering in chitotriosidase t.o.v. baseline (Week 52)	-54,7% (95% BI: -69,3;-40,1)	-12,3% (95% BI: -27,7;3,1)	-58,0% (95% BI: -69,7;-46,3)
Vershil t.o.v. placebo	-42,4% (95% BI: -62,1;-22,7, p=0,0003)		-
Verandering in lever sfigomyeline t.o.v. baseline (Week 52)	-76,7% (95% BI: -102,2;-51,2)	+7,4% (95% BI: -17,3;32,1)	-
Vershil t.o.v. placebo	-84,0% (95% BI: -117,1;-51,1, p<0,0001)		-
Verandering in percentage leveroppervlakte dat wordt ingenomen door sfigomyeline t.o.v. baseline (Week 52)	-92,0% (95% BI: -109,1;-74,9)	+10,3% (95% BI: -6,2;26,8)	-
Vershil t.o.v. placebo	-102,3% (95% BI: -124,3;-80,2, p<0,0001)		-

Vergelijkbaarheid effectiviteit van olipudase alfa bij volwassenen en kinderen

Er zijn verschillen in de studieopzet tussen de onderzoeken die zijn uitgevoerd bij volwassenen en kinderen. Bij kinderen is er een open-label studie uitgevoerd waarbij in de EPAR werd vergeleken met een natuurhistorische controle om de effectiviteit van olipudase alfa te beoordelen. De keuze voor deze studieopzet voor het onderzoek bij kinderen lijkt gerechtvaardigd aangezien er op dit moment geen andere behandeling bij deze ziekte is die de ziekte kan remmen of stoppen. Echter is hierdoor de kwaliteit van het bewijs zeer laag en is er onzekerheid over de effectiviteit van olipudase alfa bij kinderen. Bij volwassenen is er een RCT uitgevoerd en daarmee is de kwaliteit van het bewijs meer robuust ondanks het feit dat het een zeer kleine studiepopulatie betreft en er gebruik gemaakt is van surrogaat-uitkomstmaten.

In de EPAR werden daarom de effectiviteit van olipudase alfa bij volwassenen vergeleken met de effectiviteit bij kinderen^[2]. De effecten van olipudase alfa op het miltvolume, het levervolume en de biomarkers zijn ongeveer gelijk tussen volwassenen en kinderen. Het geneesmiddel is op deze uitkomstmaten mogelijk zelfs effectiever bij kinderen dan bij volwassenen. Dit kan worden verklaard doordat kinderen in de ASCEND-PEDS studie^[14] een ernstigere ziekte hadden en dus al op een jongere leeftijd klachten van ASMD hadden dan de volwassenen uit de ASCEND studie^[18]. Ook hebben kinderen waarschijnlijk minder leverschade en miltschade door de vorming van littekenweefsel. De levensverwachting van kinderen uit de ASCEND-PEDS studie is waarschijnlijk slechter dan die van de volwassenen uit de ASCEND studie. Een aantal van deze kinderen zal zonder behandeling de volwassen leeftijd niet halen en dus niet kunnen deelnemen aan de ASCEND studie. De longdiffusiecapaciteit lijkt daarentegen minder te verbeteren als bij volwassenen. Hierbij moet worden opgemerkt dat niet alle kinderen in de studie een longdiffusietest konden doen vanwege hun leeftijd en dat het effect daardoor mogelijk vertekend zou kunnen zijn. Daarnaast gaat de achteruitgang in de diffusiecapaciteit van de longen relatief langzaam en daardoor zou de longdiffusiecapaciteit bij kinderen nog redelijk goed kunnen zijn. In tegenstelling tot volwassenen lijkt er bij kinderen wel een statistisch significant effect te zijn op de kwaliteit van leven, echter is op dit moment niet vast te stellen of dit effect ook klinisch relevant is.

Voor zowel volwassenen als kinderen is op dit moment nog onbekend wat het effect van olipudase alfa is op ASMD-gerelateerde complicaties en ASMD-gerelateerde sterfte. Voor beide patiëntengroepen is er dus nog onzekerheid over de lange termijn effectiviteit van olipudase alfa.

Vergelijkbaarheid met Nederlandse patiëntenpopulatie

De patiënten die in Nederland behandeld zullen worden, hebben mogelijk een minder ernstige ziekte dan patiënten uit de ASCEND en de ASCEND-PEDS studie. Dit komt mede door de inclusiecriteria die in de studie gebruikt werden. Patiënten in de studie moesten een miltvolume van minstens 6 MN hebben en een DLco < 80%^[18, 14]. Nederlandse en Belgische patiënten lijken een minder ernstige vergroting te hebben van de lever en milt en een langzamere ziekteprogressie^[5]. Ook heeft 37% van de Nederlandse patiënten geen significante verlaging van de longdiffusiecapaciteit^[5]. Daarnaast zijn er in Nederland en België meer patiënten met de homozygote p.Arg610del^[5]. Een homozygote p.Arg610del mutatie zorgt mogelijk voor een variant van ASMD type B met een milder ziektebeloop en deze patiënten hebben meestal geen neurologische symptomen^[5, 8]. In de observationele studie van Hollak et al. 2012 wordt wel gesteld dat het voorkomen van leverfibrose en longschade het meest belangrijk is voor patiënten met ASMD type B, en dat de Nederlandse en Belgische patiënten met ASMD type B een betere kans op herstel hebben vanwege het feit dat hun ziekte minder progressief is^[5]. Het blijft daarmee wel de vraag of de levensverwachting bij een deel van de Nederlandse patiënten nog wel verder te verbeteren is door behandeling met olipudase alfa als zij een relatief minder progressieve ziekte hebben. In de observationele studie werd gevonden dat in de Nederlandse patiëntenpopulatie met ASMD type B het dagelijks leven vooral wordt beperkt door een verminderd uithoudingsvermogen en dyspnoe^[5]. Vanwege de verschillen tussen de patiëntenpopulatie in de studie en de Nederlandse patiëntenpopulatie is het belangrijk om kritisch te kijken welke patiënten het meeste baat zullen hebben van de behandeling en is het dus van belang om goede start- en stopcriteria te formuleren.

Effectiviteit bij ASMD Type A/B versus ASMD Type B

Olipudase alfa is onderzocht en geregistreerd voor de behandeling van manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van ASMD type A/B en ASMD type B. Er zijn echter verschillen tussen beide vormen van ASMD. Patiënten met ASMD type A/B (neuroviscerale chronische ASMD) hebben vaak vanaf jongere leeftijd al klachten en hebben om die reden vaak een slechtere levensverwachting dan patiënten met ASMD type B (viscerale chronische ASMD)^[4, 3]. Daarnaast hebben patiënten met ASMD type A/B ook last van neurologische klachten doordat er ook stapeling van sfingomyeline is in de hersenen en de zenuwcellen^[4, 3]. De mate en de ernst van neurologische klachten bij ASMD type A/B varieert tussen individuele patiënten^[4, 3].

Olipudase alfa passeert de bloedsheerbarrière niet en vermindert dus niet de stapeling van olipudase alfa in de hersenen^[2]. De neurologische klachten bij patiënten met ASMD type A/B blijven dus aanwezig^[2, 3]. Bij patiënten met ASMD type A/B is het dus de vraag of behandeling met olipudase alfa zinvol is. Immers kan olipudase alfa bij patiënten met ernstige neurologische symptomen de overleving mogelijk verlengen door de klachten buiten het CZS te verminderen, maar blijft het de vraag of de kwaliteit van leven in deze levensjaren niet achteruit gaat vanwege de toename van de neurologische klachten. Om die reden wordt ook in de internationale richtlijn aangeraden om goed na te denken welke patiënten behandeld zouden moeten worden met dit middel en om patiënten met ASMD type A/B niet te behandelen indien zij progressieve neurologische klachten hebben die de kwaliteit van leven negatief kunnen beïnvloeden^[3]. Om die reden werden in de ASCEND-PEDS studie dan ook kinderen geëxcludeerd die zeer ernstige en/of zeer progressieve neurologische klachten hadden^[14].

Bij ASMD type A wordt het gebruik van olipudase alfa in de richtlijn zelfs afgeraden, aangezien deze kinderen door gebruik van olipudase alfa mogelijk wel langer leven maar in slechtere gezondheid vanwege de neurologische achteruitgang. Daarbij wordt de overleving van deze kinderen hooguit maar met enkele jaren verlengd.^[3]

Het is dus belangrijk om start- en stopcriteria op te stellen voor olipudase alfa die ervoor kunnen zorgen dat alleen de patiënten met dit middel behandeld worden die hier baat bij hebben en te voorkomen dat patiënten langer leven maar in een slechtere gezondheid.

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten en de ernstige ongunstige effecten genoemd in de SmPC van olipudase alfa staan weergegeven in tabel 2. De meeste ongunstige effecten van olipudase alfa zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard.

Tabel 2: Ongunstige effecten van olipudase alfa bij volwassenen en kinderen met ASMD type A/B of type B.

Olipudase alfa ^[2, 1]	
meest frequent	<p>Zeer vaak ($\geq 1/10$): Hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn, braken, netelroos, jeuk, spierpijn, pyrexie en verhoogd C-reefief proteïne (CRP).</p> <p>Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$): Anafylaxie, overgevoeligheid, rode ogen, ongemak in het oog, jeukende ogen, hartkloppingen, tachycardie, hypotensie, opvlieger, overmatig blozen, farynxoedeem, faryngeale zwelling, keelbeklemming, piepen, strottenhoofdrritatie, dyspneu, keelirritatie, diarree, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak, gastro-intestinale pijn, leverpijn, angio-oedeem, huiduitslag, papel, vlek, erytheem, botpijn, gewrichtspijn, rugpijn, pijn, koude rillingen, reactie op de katheterplaats (jeuk, roodheid, pijn en zwelling), vermoeidheid, asthenie, verhoogd ALAT/ASAT, verhoogd serum ferritine, abnormaal CRP en verhoogde lichaamstemperatuur.</p>
ernstig	Ernstige overgevoeligheidsreactie (o.a. anafylaxie) en extrasystole.

Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

Volwassenen

In de ASCEND studie hadden na 52 weken geen patiënten in olipudase alfa groep (0/18) en geen patiënten in de placebogroep (0/18) last van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten^[18]. Vanwege het ontbreken van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten in beide behandelarmen is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het lage aantal events (*optimal information size* niet behaald) en de zeer kleine studiepoulatie (onnauwkeurigheid). Door de zeer kleine patiëntenpoulatie die in de wetenschappelijke studies werd behandeld met olipudase alfa (< 50 patiënten), is er een aanzienlijk risico dat weinig voorkomende interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten niet worden gevonden. Ook de CHMP concludeerde dat een studie met een laag patiëntaantal acceptabel is voor een zeldzame ziekte, maar dat dit er ook toe leidt dat er geen robuuste conclusies te trekken zijn voor de ongunstige effecten^[2].

GRADE-conclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten bij volwassen met ASMD type A/B en type B.

Kinderen

In de ASCEND-PEDS studie hadden na 52 weken 3 patiënten (15% [95% BI: 3,21%; 37,89%], $N=20$)^[30] een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect^[14]. Voor deze uitkomstmaat zijn er geen gegevens beschikbaar uit de SPHINGO-100 studie. Het is voor deze uitkomstmaat daarom niet mogelijk om een relatief risico te berekenen.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de observationele studieopzet met risico op selectiebias en confounding (risk of bias), het ontbreken van data uit een historische controlegroep (indirect bewijs), het lage aantal events (*optimal information size* niet behaald) en de zeer kleine studiepoulatie (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:

Het effect van olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg op de kans op interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten bij kinderen met ASMD type A/B of type B is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Volwassenen

In de ASCEND studie staakten geen patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[18]. Er staakte enkel één patiënt in de placebogroep vanwege therapieontrouw^[18]. Aangezien er in beide behandelarmen geen patiënten waren die de behandeling staakten vanwege ongunstige effecten is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de zeer kleine studiepopulatie en het lage aantal events (*optimal information size* niet behaald) (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg resulteert in een klinisch relevant effect op stakers bij volwassen met ASMD type A/B en type B.

Kinderen

In de ASCEND-PEDS studie staakten geen patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[14]. Er is geen data uit de historische controlegroep beschikbaar en daarom kan er geen relatief risico berekend worden.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de observationele studieopzet met risico op selectiebias en confounding (risk of bias), het ontbreken van data uit een historische controlegroep (indirect bewijs), het lage aantal events (*optimal information size* niet behaald) en de zeer kleine studiepopulatie (onnauwkeurigheid).

GRADE-conclusie:

Het effect van olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg op het aantal stakers wegen ongunstige effecten bij kinderen met ASMD type A/B of type B is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.1 Overige overwegingen

Infusie-gerelateerde ongunstige effecten

Tijdens het begin van de behandeling met olipudase alfa kan een specifieke ontstekingsreactie optreden die gerelateerd is aan de dosis van olipudase alfa. Sfingomyelinase zorgt in het lichaam ervoor dat sfingomyeline onder andere wordt omgezet in ceramide. In het lichaam van patiënten met ASMD is er een verhoogde voorraad sfingomyeline. Om te voorkomen dat er in een keer een grote hoeveelheid ceramide vrijkomt doordat olipudase alfa de functie van het lichaamseigen sfingomyelinase overneemt, wordt de dosering van olipudase alfa tijdens de opstartfase geleidelijk verhoogd. Een te hoge dosering van olipudase alfa tijdens het begin van de behandeling zorgt voor het vrijkomen van een grote hoeveelheid ceramide in het bloed. De verhoogde levels van ceramide zorgen ervoor dat ook de cytokines verhoogd worden en dat er uiteindelijk een grote systemische ontstekingsreactie ontstaat met een risico op cardiogene shock. Om deze reden moet tijdens het begin van de behandeling de patiënt nauwgezet gemonitord worden na toediening van olipudase alfa en kan de toediening van olipudase alfa enkel in het ziekenhuis plaatsvinden.^[2, 1, 31]

In de klinische studies lijkt de ernst van de infusie-gerelateerde reacties mee te vallen bij het gebruik van het dosisescalatieschema^[32, 18]. Enkel bij kinderen worden nog wel ernstige infusie-gerelateerde reacties gezien^[14, 28]. In de studies bij kinderen werd ook het ceramide gemeten^[14, 28]. Bij patiënten die een ernstige infusie-gerelateerde reactie hadden werd de toediening gestaakt en werd de volgende infusie met een lagere dosis gestart^[14, 28]. Alle patiënten uit de

klinische studies bereikten uiteindelijk de optimale onderhoudsdosis^[14, 28, 18, 27, 15]. Uit de data van de fase 1 studie en de ASCEND-PEDS studie bleek dat de bloedspiegel van ceramide na de eerste toediening van olipudase alfa was verhoogd en dat na elke toediening van olipudase alfa de piek van de ceramide bloedspiegel steeds lager werd^[14]. De kans op het optreden van infusie-gerelateerde ongunstige effecten neemt af na 6 maanden gebruik van olipudase alfa^[14, 28, 18, 27, 15]. Na 18 maanden werden in de ASCEND-OLE studie geen infusie-gerelateerde ongunstige effecten meer waargenomen^[27].

Lange termijn veiligheid van olipudase alfa in open-label extensiestudies

Patiënten die de ASCEND of de ASCEND-PEDS studie voltooiden, konden deelnemen aan de open-label extensiestudies van deze studies^[28, 27]. Alle patiënten in deze studies werden behandeld met olipudase alfa.

In de interim-analyse van de ASCEND-OLE studie na 104 weken follow-up had één patiënt een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect. Dit was een eenmalige extrasystole bij een patiënt met cardiomyopathie in de voorgeschiedenis. Er waren geen patiënten die de behandeling staakten wegens ongunstige effecten en alle patiënten bereikten de optimale onderhoudsdosis. Er werden na 104 weken follow-up geen nieuwe veiligheidsrisico's geconstateerd en het veiligheidsprofiel was overeenkomstig met de data uit de RCT.^[27]

Net als in de ASCEND-OLE studie werden in de interim-analyse van ASCEND-PEDS OLE studie geen nieuwe veiligheidsrisico's geconstateerd. Geen van de patiënten in de open-label extensiefase staakte de behandeling vanwege een ongunstig effect. Er was wel een additionele patiënt die last had van een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect. Dit was een overgevoeligheidsreactie na een infusie van olipudase alfa. Hiermee komt het totaal aantal patiënten uit de ASCEND-PEDS studie met een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect op 4 (20%).^[28]

Ook in de interim-analyse van de OLE van de fase 1B studie waarin 5 patiënten gedurende 6,5 jaar waren behandeld met olipudase alfa werden geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden. Geen van deze patiënten had een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect en geen van de patiënten staakte de behandeling. Het veiligheidsprofiel uit deze studie is overeenkomstig met die uit de ASCEND en de ASCEND-PEDS studie.^[15]

De voorlopige data uit de open-label studies lijken erop te wijzen dat olipudase alfa door patiënten relatief goed verdragen wordt en dat er weinig ernstige ongunstige effecten zijn. Vanwege de zeer kleine studiepopulatie bestaat de kans dat een weinig voorkomend ernstig ongunstig effect niet kan worden waargenomen in de studies. Voorlopig lijken hier geen aanwijzingen voor te zijn, maar dit zou in de praktijk nog verder moeten worden onderzocht als meer patiënten met dit geneesmiddel worden behandeld.

3.5 Ervaring

De ervaring met olipudase alfa is weergegeven in tabel 3. Olipudase alfa is onder de merknaam Xenpozyme® in 2022 op de markt toegelaten door de EMA. De ervaring met olipudase alfa is op dit moment nog beperkt.

Tabel 3: Ervaring met olipudase alfa.

	Olipudase alfa
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2022) ^[11]
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[1].

Contra-indicaties

Levensbedreigende overgevoeligheid (anafylactische reactie) voor olipudase alfa of voor één van de hulpstoffen.^[1]

Specifieke groepen

Ouderen

Voor olipudase alfa is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar.^[1]

Pediatrische patiënten

Olipudase alfa is onderzocht bij en geregistreerd voor gebruik van kinderen met ASMD type A/B en type B. Bij kinderen jonger dan 18 jaar is de startdosering lager als bij volwassenen. Er is geen verschil in de aanbevolen onderhoudsdosering tussen volwassenen en kinderen.^[1]

Nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie of leverfunctie. Olipudase alfa is een recombinant eiwit en wordt naar verwachting afgebroken door middel van proteolyse en wordt waarschijnlijk ook niet geklaard via de nieren. Het is daarom niet te verwachten dat een nierfunctie- of leverfunctiestoornis van invloed zal zijn op de farmacokinetiek van olipudase alfa.^[1]

Zwangerschap, kinderwens en borstvoeding

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van olipudase alfa tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding. Om die reden wordt er voor olipudase geadviseerd om dit geneesmiddel niet te gebruiken tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding. Daarnaast wordt geadviseerd om olipudase alfa alleen voor te schrijven aan vrouwen die effectieve anticonceptie toepassen tot ten minste 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met olipudase alfa.^[1]

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties met olipudase alfa uitgevoerd. Aangezien olipudase alfa een recombinant humaan enzym is, worden er geen CYP P450-gemedieerde geneesmiddelinteracties verwacht.^[1]

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij het toedienen van olipudase alfa kunnen overgevoeligheidsreacties en infusie-gerelateerde reacties optreden. Om die reden moet medische ondersteuning direct beschikbaar zijn en moet de patiënt tijdens en enige tijd na de infusie worden geobserveerd. Daarnaast kunnen patiënten kunnen vooraf worden behandeld met antihistaminica, antipyretica en/of glucocorticoïden om allergische reacties te voorkomen of te verminderen. De behandeling van infusie-gerelateerde reacties moet gebaseerd zijn op de ernst van tekenen en symptomen en kan bestaan uit het tijdelijk onderbreken van de infusie, het verlagen van de infusiesnelheid en/of passende medische behandeling. Bij het optreden van ernstige overgevoeligheidsreacties moet de toediening direct worden gestaakt en moeten de risico's en de voordelen van het opnieuw toedienen van olipudase alfa tegen elkaar worden afgewogen.^[1]

Tijdens de behandeling met olipudase alfa kunnen in het lichaam van patiënten antilichamen worden gevormd tegen olipudase alfa. De ontwikkeling van deze antilichamen kan onafhankelijk zijn van het optreden van infusie-gerelateerde reacties of overgevoeligheidsreacties. Bij het optreden van ernstige overgevoeligheidsreacties, het verlies van de werkzaamheid of het uitblijven van respons kan overwogen worden om een IgE en/of IgG antilichaamtest uit te voeren.^[1]

Er kunnen transaminaseverhogingen (ALAT/ASAT) optreden binnen 24 tot 48 uur na infusie tijdens de dosisverhogingsfase van de behandeling of het hervatten van de behandeling na een gemiste dosis. Deze verhoging zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar de gebruikelijke waarden. Om deze reden moet binnen 72 uur voorafgaand aan een infusie de transaminasewaarden worden bepaald. Als deze hoger zijn dan 2 keer de ULN moeten er een aanvullende bepaling van de transaminasen worden uitgevoerd 72 na het einde van de infusie en kan worden overwogen om bij de volgende geplande infusie de laatste dosis te herhalen of om de dosis te verlagen. Na het bereiken van de aanbevolen onderhoudsdosis kunnen transaminasebepalingen worden uitgevoerd als onderdeel van routinematige klinische behandeling van ASMD.^[1]

De toedieningsvorm van olipudase alfa bevat natrium als hulpstof.^[1]

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van olipudase alfa is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van olipudase alfa.

<i>Olipudase alfa</i> ^[1]	
Toedieningswijze	Intraveneus.
Toedieningsfrequentie	1 maal per 2 weken

Olipudase alfa wordt via een infuus elke 2 weken in het ziekenhuis toegediend. Het infuus wordt voor toediening gereedgemaakt door een zorgverlener. Vervolgens wordt het infuus met een infuuspomp langzaam toegediend. De infusieduur bedraagt gemiddeld 220 minuten. Thuistoediening onder toezicht van een zorgverlener is mogelijk als patiënten gedurende enige tijd een stabiele onderhoudsdosering gebruiken en geen infusie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten hebben gehad.^[1]

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa voor de behandeling van ASMD type A/B of type B is onderzocht in één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (ASCEND) bij volwassenen en in één open-label enkelarmige studie (ASCEND-PEDS) bij kinderen. Voor de behandeling bij kinderen werd de effectiviteit op enkele uitkomstmaten vergeleken met een natuurhistorische controle uit een longitudinale prospectieve studie (SPHINGO-100). Aangezien er verschillende studies waren voor volwassenen en kinderen werd ervoor gekozen om een afzonderlijke beoordeling uit te voeren voor beide patiëntengroepen.

De effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa bij volwassenen met ASMD type A/B en type B is onderzocht in de ASCEND studie. Op basis van de resultaten van de ASCEND studie kan worden geconcludeerd dat olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg waarschijnlijk zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het miltvolume en mogelijk zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de longdiffusiecapaciteit en een klinisch relevante vermindering van het levervolume. Er werd geen klinisch relevant effect gevonden op de kwaliteit van leven. Op dit moment zijn er geen aanwijzingen dat olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg een klinisch relevant effect heeft op de kans op interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten.

Bij kinderen met ASMD type A/B en type B is de effectiviteit en veiligheid van olipudase alfa onderzocht in de ASCEND-PEDS studie. De kwaliteit van het bewijs uit de ASCEND-PEDS studie was van zeer lage kwaliteit, om die reden is het effect van olipudase alfa vergeleken met best ondersteunende zorg op het miltvolume, de longdiffusiecapaciteit, het levervolume en de kwaliteit van leven erg onzeker. Olipudase alfa lijkt te zorgen voor een klinisch relevante vermindering van het miltvolume en het levervolume bij kinderen. Er werd bij kinderen geen klinisch relevant effect gevonden op de longdiffusiecapaciteit, maar het aantal metingen voor deze uitkomstmaat was zeer beperkt. Daarnaast werd er een statistisch significante verbetering gevonden van de kwaliteit van leven, echter is niet te bepalen of dit effect ook klinisch relevant was. Vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs is ook zeer onzeker of behandeling met olipudase alfa leidt tot een grotere kans op interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en/of stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Olipudase alfa is de eerste enzymvervangende therapie die is geregistreerd voor de behandeling van ASMD type A/B en type B. Er zijn op dit moment nog geen gegevens bekend of behandeling met olipudase alfa ook leidt tot een vermindering van het aantal ASMD-gerelateerde complicaties, een verbetering van de levensverwachting en een vermindering van de kans op sterfte. In de open-label studies van de ASCEND en ASCEND-PEDS studie waren na 2 jaar behandeling met olipudase alfa nog geen van de patiënten overleden. Ook de effecten die gevonden werden op het miltvolume, de longdiffusiecapaciteit en het levervolume bleven gedurende deze periode behouden en leken nog meer te verbeteren. Daarnaast laat het effect van olipudase alfa op de verschillende biomarkers zien dat de stapeling van sflingomyeline in de cellen afneemt.

De effecten van olipudase alfa bij volwassenen en kinderen waren ongeveer gelijk. Bij kinderen werd er geen klinisch relevant effect gevonden op de longdiffusiecapaciteit, maar dit mogelijk te verklaren door de zeer langzame achteruitgang van de longdiffusiecapaciteit en dus de relatief goede longdiffusiecapaciteit bij kinderen. De verwachting is dat naarmate de kinderen ouder worden ook voor kinderen er een relevant effect wordt gezien op de longdiffusiecapaciteit. Aangezien de effecten op het miltvolume en het levervolume tussen volwassenen en kinderen ongeveer gelijk zijn, kan er met voldoende vertrouwen worden geconcludeerd dat de effectiviteit van olipudase alfa bij kinderen met ASMD type A/B of type B ongeveer gelijk is als die van volwassenen met dezelfde aandoening.

Ondanks de vergelijkbare effectiviteit bij volwassenen en kinderen, blijft het echter wel de vraag welke patiënten het meeste baat hebben van behandeling met olipudase alfa. ASMD is een zeer heterogeen ziektebeeld waarbij de mate van enzymactiviteit bepaald in welke mate de patiënt klachten ervaart van de ziekte. De patiënten met ASMD type A/B of type B uit de studies hadden vergeleken met de Nederlandse patiënten een grotere milt en een slechtere diffusiecapaciteit en hadden dus een ernstigere vorm van ASMD type A/B of type B dan de gemiddelde Nederlandse patiënt. Daarmee hebben de Nederlandse ASMD-patiënten mogelijk ook een betere kans op volledig herstel dan patiënten uit de studies. Een ander probleem bij de behandeling met olipudase alfa, is dat het geneesmiddel de bloedhersenbarrière niet passeert en dat het geen effect heeft op de neurologische klachten van de ziekte. Om die reden werden patiënten met (zeer) ernstige of zeer progressieve neurologische klachten uitgesloten van deelname aan de studie. Bij deze patiënten zou olipudase alfa mogelijk wel de kans op niet CZS complicaties zoals leverfalen en ernstige longontstekingen kunnen verminderen en daarmee de levensverwachting verbeteren, maar is het de vraag of kwaliteit van leven in deze levensjaren niet verslechtert vanwege de progressie van de neurologische klachten. Daarom is het noodzakelijk dat er afspraken komen die ervoor zorgen dat alleen de patiënten worden behandeld die baat hebben bij deze behandeling en te voorkomen dat de behandeling met olipudase alfa leidt tot een slechtere kwaliteit van leven op de lange termijn.

Op basis van de klinische relevante vermindering van het miltvolume en het levervolume bij volwassenen en kinderen met ASMD type A/B of type B en de klinische relevante verbetering van de longdiffusiecapaciteit bij volwassenen met ASMD type A/B of type B komt het Zorginstituut tot de conclusie dat olipudase alfa voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Olipudase alfa is het eerste geneesmiddel dat mogelijk een effect heeft op de ziekteprogressie van ASMD en de symptomen van ASMD buiten het CZS. ASMD is een zeer heterogeen ziektebeeld waarbij de ernst en de symptomen zeer kunnen variëren. Vanwege de complexiteit van de behandeling van ASMD en de grote onzekerheden met betrekking tot de lange termijn effectiviteit acht het Zorginstituut het noodzakelijk dat er door de beroepsgroep gepast gebruik afspraken worden opgesteld om gepast gebruik van olipudase alfa te kunnen garanderen.

4.2 Eindconclusie

Olipudase alfa bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

-

5.2 Nieuw advies

Olipudase alfa kan worden toegepast bij volwassenen en kinderen met ASMD type A/B of type B met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel. Bij volwassenen en kinderen zorgt olipudase alfa voor een klinische relevante verlaging van het miltvolume en het levervolume vergeleken met best ondersteunende zorg. Daarnaast zorgt olipudase alfa bij volwassenen ook voor een klinische relevante verbetering van de longdiffusiecapaciteit. Bij kinderen werd er geen statistisch significant effect gevonden voor de longdiffusiecapaciteit.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2024 met de volgende zoektermen:

("Olipudase alfa") AND ("Acid sphingomyelinase deficiency" OR ASMD)

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
ASCEND Wasserstein, 2022 ^[18] Wasserstein, 2023 (OLE) ^[27]	Gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde, multicenter, fase II/III studie FU: 52 weken Roll-over open-label extensiestudie: FU: Data cut-off interim-analyse: 104 weken (52 weken RCT + 52 weken OLE)	36 Olipudase alfa: 18 Placebo: 18	Patiënten ≥ 18 jaar met chronische ASMD type A/B of type B met een ppDLco $\leq 70\%$, miltgrootte ≥ 6 MN en een SRS-score ≥ 5 .	Olipudase alfa (intraveneus): startdosis 0,1 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken met een dosisescalatieschema werd dit geleidelijk verhoogd tot de onderhoudsdosis van 3,0 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken. Placebo	Primair: Miltvolume en longdiffusiecapaciteit (DLco) Secundair: Levertvolume, kwaliteit van leven (SRS, FACIT-dyspnoe, EQ-5D-5L en SF-36) en veiligheid	Er zijn verschillen in baselinekarakteristieken tussen de behandelarmen (leeftijd bij diagnose en leeftijd) die mogelijk van invloed zouden kunnen op het gevonden effect.
ASCEND-PEDS Diaz, 2021 ^[14] Diaz, 2022 (OLE) ^[28]	Enkelarmige, open-label, multicenter, fase I/II studie Open-label extensiestudie Geplande FU: 9 jaar (minimaal 3 jaar voor kinderen) De OLE kon worden gestopt na toelating van het geneesmiddel op de markt. Data cut-off interim-analyse: 24 maanden	20	Patiënten < 18 jaar met chronische ASMD type A/B of type B met een miltvolume ≥ 5 MN en een lichaamslengte Z-score ≤ -1 . Patiënten hadden <u>geen</u> acute of zeer progressieve neurologische symptomen of infantiele neuroviscerale ASMD type A.	Olipudase alfa (intraveneus): startdosis 0,03 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken met een dosisescalatieschema werd dit geleidelijk verhoogd tot de onderhoudsdosis van 3,0 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken	Primair: Veiligheid. Exploratief: Miltvolume, longdiffusiecapaciteit (DLco), levertvolume en kwaliteit van leven (PedsQL)	Enkelarmige studie zonder controle. In de EPAR is data uit deze studie vergeleken met een natuurhistorische controlegroep uit SPHINGO-100 studie.

<p>SPHINGO-100 McGovern, 2021^[8]</p>	<p>Prospectieve longitudinale studie Mediane FU: 10,2 jaar</p>	<p>59 Volwassenen: 29 Kind < 18 jaar: 30</p>	<p>Patiënten ≥ 6 jaar met chronische ASMD type A/B of type B. Patiënten mochten <u>geen</u> infantiele neuroviscerale ASMD type A hebben. Patiënten mochten niet deelnemen aan een studie voor een nieuw geneesmiddel voor ASMD.</p>	<p>Best ondersteunende zorg</p>	<p>Mortaliteit, miltvolume, longdiffusiecapaciteit (DLco) en levervolume.</p>	<p>Observationele studie die was opgezet om het ziektebeloop en de ziektelast bij patiënten met ASMD type A/B en type B in kaart te brengen. Data uit deze studie werd in de EPAR gebruikt om een indirecte vergelijking te maken voor de effectiviteit van olipudase alfa bij kinderen.</p>
<p>Ter ondersteuning: OLE van DFI13412 Lachmann et al. 2023^[15]</p>	<p>Open-label, fase 1b extensiestudie Geplande FU: 9 jaar De OLE kon worden gestopt na toelating van het geneesmiddel op de markt. Data cut-off interim-analyse: 6,5 jaar</p>	<p>5</p>	<p>Patiënten van 18 jaar en ouder met ASMD type A/B of type B die hadden deelgenomen aan de fase 1a studie (DFI13412)</p>	<p>Olipudase alfa (intraveneus): startdosis 0,1 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken met een dosisesalatieschema werd dit geleidelijk verhoogd tot de onderhoudsdosis van 3,0 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken.</p>	<p>Primair: Veiligheid. Secundair: Miltvolume, levervolume en longdiffusiecapaciteit (DLco)</p>	

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Fase 1B studie Wasserstein, 2015 ^[32] Thurberg, 2016 ^[33] Wasserstein, 2018 ^[34] Thurberg, 2020 ^[35]	Fase 1B open-label studie van olipudase alfa bij volwassenen met ASMD type B. In deze studie werd het dosisescalatieschema, de effectiviteit en de veiligheid van olipudase alfa onderzocht. Aangezien er een RCT beschikbaar is werden deze artikelen van de fase 1B studie geëxcludeerd. Van de fase 1B studie werd door het Zorginstituut alleen data uit de meest recente publicatie meegenomen van de open-label extensiefase van de studie (Lachmann et al. 2023) als ondersteunend bewijs voor lange termijn effectiviteit van olipudase alfa.
McGovern, 2016 ^[31]	Fase 1 open-label niet-gerandomiseerde studie waarin patiënten één dosis kregen van olipudase alfa in verschillende doseringen om te kunnen vaststellen wat de maximaal tolereerbare startdosering was. In deze studie werd met name gekeken naar de veiligheid van de startdosering en de farmacokinetische parameters. Aangezien dit een open-label studie zonder controlegroep betreft en er voor volwassenen met ASMD een RCT beschikbaar is, werd deze studie geëxcludeerd.
Raebel, 2024 ^[36]	Prospectieve studie waarbij de impact van olipudase alfa op de ziektelast en kwaliteit van leven bij kinderen met ASMD werd bepaald. In de studie werden de verzorgers van kinderen ondervraagd met behulp van online vragenlijsten en semigestructureerde interviews wat de impact van olipudase alfa op het dagelijks leven en de kwaliteit van leven was. De verzorgers werden alleen ondervraagd nadat de kinderen al een periode olipudase alfa gebruikt hadden. Er is dus geen baseline meting en daardoor kan er sprake zijn van recall bias. Ook ontbreekt er een controlegroep. Aangezien het een prospectieve studie betreft zonder een meting voorafgaand aan de behandeling en enkel kwalitatieve data over het effect op de kwaliteit van leven werd deze studie geëxcludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2022	Samenvatting van de productkenmerken olipudase alfa
EMA ^[2]	2022	European Public Assessment Report (EPAR) olipudase alfa
Geberhiwot et al. 2023 ^[3]	2023	Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease types A, B and A/B)
McGovern et al. 2017 ^[4]	2017	Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	ASCEND ^[18]		ASCEND-PEDS ^[14]	SPHINGO-100 (Kind 7-18 jaar) ^[8]	SPHINGO-100 (volwassenen) ^[8]
	Olipudase alfa	Placebo	Olipudase alfa	Natuurlijk beloop (best ondersteunende zorg)	Natuurlijk beloop (best ondersteunende zorg)
Behandelgroep	Olipudase alfa	Placebo	Olipudase alfa	Natuurlijk beloop (best ondersteunende zorg)	Natuurlijk beloop (best ondersteunende zorg)
Aantal patiënten	18	18	20	30	29
Vrouw, aantal (%)	9 (50%)	13 (72%)	10 (50%)	10 (33,3%)	18 (62,1%)
Leeftijd (jaar), gemiddelde (\pm SD), mediaan (min-max)	36,2 \pm 12,7 34,9 (18,8-59,9)	33,5 \pm 17,1 24,1 (18,6-65,9)	8,20 \pm 4,39 7,99 (1,49-17,46)	12 (7-17)	32 (18-64)
Leeftijd bij diagnose ASMD (jaar), gemiddelde (\pm SD), mediaan (min-max)	21,4 \pm 20,3 16,1 (1-58)	14,6 \pm 16,1 6,4 (1-49)	2,5 \pm 2,5 1,9 (0,02-11,1)	5,2 \pm 3,6 3,6 (1-14,3)	15,1 \pm 13,5 11 (2-45,1)
Leeftijd bij eerste symptomen (jaar), gemiddelde (\pm SD), mediaan (min-max)	-	-	1,4 \pm 1,0 1,0 (0,2-3,9)	2,5 \pm 2,8 2,0 (0,1-14,0)	7,9 \pm 8,8 4,0 (0,9-30)
Aantal jaren sinds ASMD diagnose (jaar), gemiddelde (\pm SD), mediaan (min-max)	14,8 \pm 13,4 12,9 (0-42)	18,9 \pm 13,7 16,5 (2-51)	-	-	-
ASM activiteit in perifere leukocyten (nmol/h/mg), gemiddelde (\pm SD)	0,118 \pm 0,073	0,121 \pm 0,086	0,135 \pm 0,078	-	-
SMPD1 genotype, aantal (%)					
Homozygoot voor p.Arg610del	4 (22,2%)	1 (5,6%)	0	-	-
Heterozygoot voor p. Arg610del	5 (27,8%)	5 (27,8%)	6 (30%)	-	-
Andere variant	9 (50%)	12 (66,7%)	14 (70%)	-	-
Miltvolume (MN), gemiddelde (\pm SD)	11,7 \pm 3,8	11,2 \pm 3,8	19 \pm 8,8	12,9 \pm 6,1	10,9 \pm 5,6
Ernstige miltvergroting (> 15 MN), aantal (%)	5 (27,8%)	3 (16,7%)	12 (60%)	-	-

Splenectomie (Geheel of gedeeltelijk), aantal (%)	0	0	0	0	5 (17,2%)
% predicted DLco, gemiddelde (\pm SD)	49,4 \pm 11,0	48,5 \pm 10,8	54,8 \pm 14,2 (N=9)	-	-
Ernstig verminderde % predicted DLco (< 40%), aantal (%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	1	-	-
Levertvolume (MN), gemiddelde (\pm SD)	1,4 \pm 0,3	1,6 \pm 0,5	2,2 \pm 0,7	2,2 \pm 0,7	1,9 \pm 0,9
Aantal trombocyten ($\times 10^9/l$), gemiddelde (\pm SD)	107,2 \pm 26,9	115,6 \pm 36,3	137,7 \pm 63,3	-	-
Etniciteit, aantal (%)					
Kaukasisch	16 (89%)	16 (89%)	17 (85%)	27 (90%)	27 (93,1%)
Aziatisch	1 (6%)	1 (6%)	2 (10%)	0	0
Overig	1 (6%)	1 (6%)	1 (5%)	3 (10%)	2 (6,8%)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

ASCEND	+	+	+	+	+	+	-
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Risk of bias ASCEND-PEDS

Beoordeling ASCEND-PEDS volgens de tool van Murad et al. (2018) voor case reports en case series.

Domains	Leading explanatory questions	Beoordeling
<i>Selection</i>	Does the patient(s) represent(s) the whole experience of the investigator (centre) or is the selection method unclear to the extent that other patients with similar presentation may not have been reported?	Ja, voor deze studie waren duidelijke inclusiecriteria opgesteld waaraan een patiënt moest voldoen. Deze zijn ook in lijn met andere onderzoeken bij deze aandoening. De exclusiecriteria waren gerapporteerd en deze waren acceptabel en in lijn met de plaats in de behandeling die de beroepsgroep voor dit middel ziet.
<i>Ascertainment</i>	Was the exposure adequately ascertained?	Ja, patiënten werden gedurende jaar behandeld. Er was een vast dosisescalatieschema voor alle patiënten en er waren regels opgesteld omtrent het tijdelijk verlagen van de dosis en het tijdelijk staken van de behandeling bij het optreden van ernstige infusie-gerelateerde reacties. Het was wel een zeer kleine studiestudiepopulatie waardoor weinig voorkomende events mogelijk niet gezien worden.
	Was the outcome adequately ascertained?	De uitkomstmaten werden op vaste tijdstippen gemeten. Er waren meerdere meetmomenten tijdens de studie. Daarnaast werd er gebruik gemaakt van zowel objectieve als subjectieve uitkomstmaten.
<i>Causality</i>	Were other alternative causes that may explain the observation ruled out?	Ja, patiënten mochten voorafgaand aan de studie geen experimentele medicatie hebben gebruikt. Op het moment van de studie was olipudase alfa de enige beschikbaar ERT die de ziekteprogressie kon stoppen of remmen. Er zijn dus geen andere behandelingen die effect kunnen hebben op de uitkomstmaten. Patiënten werden destijds alleen behandeld met best ondersteunende zorg.
	Was there a challenge/rechallenge phenomenon?	Nee.
	Was there a dose-response effect?	Nee.
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Ja. Een jaar follow-up is voldoende om een effect te kunnen meten op de surrogaat-uitkomstmaten.
<i>Reporting</i>	Is the case(s) described with sufficient details to allow other investigators to replicate the research or to allow practitioners make inferences related to their own practice?	Voldoende. Er ontbreekt echter wel data over de kwaliteit van leven vragenlijsten die wel zijn afgenomen, maar waarvan de exacte data niet terug te vinden zijn in het gepubliceerde artikel.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking olipudase alfa versus best ondersteunende zorg bij volwassenen met ASMD type A/B of type B en manifestaties buiten het CZS: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Olipudase alfa	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Miltvolume (klinische relevantiegrens: 30% vermindering na 12 maanden behandeling) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: abdominale MRI scan)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	18 Verandering t.o.v. baseline: -39,5% (95% BI: -44,4;-34,5)	18 Verandering t.o.v. baseline: +0,48% (95% BI: -4,6;5,6)	-	MD 39.9% minder (47.1 minder tot 32.8 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	---	---------------------------------------------------------	------------------	----------

Longdiffusiecapaciteit (klinische relevantiegrens: 15% verbetering na 12 maanden behandeling) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: DLco)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	17 Verandering t.o.v. baseline: +22,0% (95% BI: 15,2;28,8)	17 Verandering t.o.v. baseline: +3,0% (95% BI: -3,9;9,9)	-	MD 19% hoger (9.4 hoger tot 28.7 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	---------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	---	---------------------------------------------------	--------------	----------

Levervolume (klinische relevantiegrens: 20% vermindering na 12 maanden behandeling) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: abdominale MRI scan)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	ernstig ^e	niet gevonden	17 Verandering t.o.v. baseline: -28,06% (95% BI: -33,34;-22,78)*	17 Verandering t.o.v. baseline: -1,47% (95% BI: -6,85;3,91)*	-	MD 26.59% minder (33.56 minder tot 19.62 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	---	------------------------------------------------------------	--------------	----------

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Olipudase alfa	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Kwaliteit van leven (klinische relevantiegrens: geen (standaard klinische relevantiegrenzen (SMD -0,5 en 0,5)) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: SRS score en FACIT-Dyspneu score)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^f	niet gevonden	18 SRS-score Verandering t.o.v. baseline: -7,66 punten (95% BI: -12,70;-2,62)* FACIT-Dyspneu score Verandering t.o.v. baseline: -5,86 punten (95% BI: -9,43;-2,29)*	18 SRS-score Verandering t.o.v. baseline: -9,28 punten (95% BI: -14,44;-4,12)* FACIT-Dyspneu score Verandering t.o.v. baseline: -6,77 punten (95% BI: -10,80;-2,74)*	-	SMD 0.17 SD hoger (0.54 lager tot 0.87 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	--------------------------------------------------	--------------	----------

Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (standaard klinische relevantie grenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 52 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^g	zeer ernstig ^h	niet gevonden	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	-------------	-------------	-------------------	--	--------------	----------

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 52 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^g	zeer ernstig ⁱ	niet gevonden	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	-------------	-------------	-------------------	--	--------------	----------

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; SMD: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil; RR: Relatief risico; MRI: Magnetic resonance imaging; DLco: Longdiffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide; SRS: Splenomegaly related score; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

* Betrouwbaarheidsinterval berekend door het Zorginstituut met Review Manager 5 (RevMan 5) versie 5.4.

Uitleg

a. Het miltvolume is mogelijk een surrogaat voor mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met ASMD. In een prospectieve studie is vastgesteld dat ASMD-patiënten met een miltvolume groter dan 6 MN een verhoogd risico op overlijden hebben. Daarnaast werd in observationele studies gevonden dat bij een vergroting van het miltvolume, de ernst van de ziekte toeneemt. Op dit moment is echter nog onvoldoende bekend wat de precieze relatie is tussen een verlaging van het miltvolume en het voorkomen van sterfte en ASMD-gerelateerde complicaties. Daarom is er sprake van indirect bewijs.

b. De longdiffusiecapaciteit is een mogelijke voorspeller van mortaliteit, morbiditeit en ziektelast bij patiënten met ASMD. Op dit moment zijn er echter geen studies die de precieze relatie laten zien tussen de verbetering van de DLco en de kans op sterfte of complicaties bij patiënten met ASMD. Om die reden is er sprake van indirect bewijs.

c. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 15%. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.

- d. Levertvolume is een potentiële voorspeller van morbiditeit bij patiënten met ASMD. Daarnaast is leverfalen een van de voornaamste doodsoorzaken van ASMD en daardoor is het levertvolume ook een potentiële voorspeller voor mortaliteit. In observationele studies is de relatie tussen het verminderen van het levertvolume en de mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met ASMD nog niet aangetoond. Daarom is er sprake van indirect bewijs.
- e. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 20%. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.
- f. De betrouwbaarheidsintervallen van zowel de SRS score als de FACIT-dyspneu score doorkruizen beide klinische relevantiegrenzen. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.
- g. De studie betreft een zeer kleine patiëntenpopulatie daardoor is het zeer moeilijk om ongunstige effecten te bepalen met een zeer laag risico. De studieduur van de studie afdoende om ernstige ongunstige effecten te kunnen vaststellen. Er is dus geen sprake van indirect bewijs.
- h. Vanwege het ontbreken van events in beide behandelarmen is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen. Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. Ook is de patiëntenpopulatie zeer klein, waardoor er een risico bestaat dat weinig voorkomende interventie-gerelateerde ongunstige effecten niet worden gevonden. Het gevonden effect is daardoor erg onzeker.
- i. Vanwege het ontbreken van events in beide behandelarmen is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen. Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. Het gevonden effect is daardoor erg onzeker.

Indirecte vergelijking olipudase alfa versus best ondersteunende zorg bij kinderen met ASMD type A/B of type B en manifestaties buiten het CZS: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Olipudase alfa	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Miltvolume (klinische relevantiegrens: 30% vermindering na 12 maanden behandeling) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: abdominale MRI scan)												
1	Enkelarmige studie Indirect vergeleken met een natuurhistorische controle	zeer ernstig ^a	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet ernstig	niet gevonden	15 Verandering t.o.v. baseline: -47,71% (95% BI: 53,3;-42,1)	14 Verandering t.o.v. baseline: -1,5% (95% BI: -6,6;3,7)	-	MD 46,3 % minder (54,1 minder tot 38,5 minder)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Longdiffusiecapaciteit (klinische relevantiegrens: 15% verbetering na 12 maanden behandeling) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: DLco)												
1	Enkelarmige studie Indirect vergeleken met een natuurhistorische controle	zeer ernstig ^a	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,d}	zeer ernstig ^e	niet gevonden	15 Verandering t.o.v. baseline: +27,8% (95% BI: 7,8;47,8)	14 Verandering t.o.v. baseline: +27,9% (95% BI: -8,8;64,5)	-	MD 0,06 % lager (42,4 lager tot 42,3 hoger)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Levervolume (klinische relevantiegrens: 20% vermindering na 12 maanden behandeling) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: Abdominale MRI scan)												
1	Enkelarmige studie Indirect vergeleken met een natuurhistorische controle	zeer ernstig ^a	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,f}	niet ernstig	niet gevonden	15 Verandering t.o.v. baseline: -39,52% (95% BI: 44,3;-34,8)	14 Verandering t.o.v. baseline: +8,7% (95% BI: -6,94;24,3)	-	MD 48,2 % lager (64,2 lager tot 32,2 lager)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (klinische relevantiegrens: geen (standaard klinische relevantiegrenzen: SMD -0,5 en +0,5) (follow up: 52 weken; vastgesteld met: PedsQL vermoeidheidsscore)												
1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^g	ernstig ^h	niet gevonden	20 Verandering t.o.v. t.o.v. baseline: 13,3 punten	Niet van toepassing Verandering t.o.v. baseline ≤0 (assumptie)	-	MD 13,3 punten hoger	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Olipudase alfa	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (klinische relevantiegrenzen: geen (standaard klinische relevantie grenzen: 25%))

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^c	niet gevonden	3/20 (15.0%)	Niet van toepassing Incidentie 0% (assumptie)	Niet te berekenen	Verandering t.o.v. hypothetische controle-arm: +15% (95% BI: 3,21;37,89*)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	--------------	-----------------------------------------------------	-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	----------

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrenzen: geen (standaard klinische relevantiegrenzen: 25%))

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^a	zeer ernstig ^c	niet gevonden	0/20 (0.0%)	Niet van toepassing Incidentie 0% (assumptie)	Niet te berekenen		⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------	-------------	-----------------------------------------------------	-------------------	--	-------------------	----------

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; SMD: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil; RR: Relatief risico; MRI: Magnetic resonance imaging; DLco: Longdiffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

* Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is door het Zorginstituut berekend met behulp van https://www.medcalc.org/calc/test_one_proportion.php. Bij 'Null hypothesis value' is 0,000001 ingevuld.

Uitleg

- De studie heeft een observationele studieopzet. Er is daarom sprake van een zeer ernstig risico op bias vanwege risico op selectiebias en confounding. De tool voor case series uit Bijlage 6 gaf geen verdere verzwarende risico's op bias.
- Door het gebruik van een natuurhistorische controle komt de patiëntenpopulatie niet geheel overeen met de totale patiëntenpopulatie uit de PICO. In de SPHINGO-100 studie werden alleen patiënten van 6 jaar en ouder geïncludeerd en om die reden is deze vergelijking beperkt tot patiënten van 6 jaar en ouder. In de ASCEND-PEDS studie werden wel patiënten meegenomen jonger dan 6 jaar. Aangezien de populatie afwijkt van de populatie uit de PICO is er sprake van indirect bewijs.
- Het miltvolume is mogelijk een surrogaat voor mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met ASMD. In een prospectieve studie is vastgesteld dat ASMD-patiënten met een miltvolume groter dan 6 MN een verhoogd risico op overlijden hebben. Daarnaast werd in observationele studies gevonden dat bij een vergroting van het miltvolume, de ernst van de ziekte toeneemt. Op dit moment is echter nog onvoldoende bekend wat de precieze relatie is tussen een verlaging van het miltvolume en het voorkomen van sterfte en ASMD-gerelateerde complicaties. Daarom is er sprake van indirect bewijs.
- De longdiffusiecapaciteit is een mogelijke voorspeller van mortaliteit, morbiditeit en ziektelast bij patiënten met ASMD. Op dit moment zijn er echter geen studies die de precieze relatie laten zien tussen de verbetering van de DLco en de kans op sterfte of complicaties bij patiënten met ASMD. Om die reden is er sprake van indirect bewijs.
- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist beide klinische relevantiegrenzen. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.
- Levervolume is een potentiële voorspeller van morbiditeit bij patiënten met ASMD. Daarnaast is leverfalen een van de voornaamste doodsoorzaken van ASMD en daardoor is het levervolume ook een potentiële voorspeller voor mortaliteit. In observationele studies is de relatie tussen het verminderen van het levervolume en de mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met ASMD nog niet aangetoond. Daarom is er sprake van indirect bewijs.
- Vanwege het ontbreken van een natuurhistorisch cohort is er een kans dat het effect wordt overschat. Daardoor is er sprake van indirect bewijs.

- h. Vanwege het ontbreken van een standaarddeviatie is het niet mogelijk om het betrouwbaarheidsinterval en de SMD te berekenen. Het is daardoor onzeker wat het exacte effect van olipudase alfa op de PedsQL score is.
- i. Het gevonden effect doorkruist het betrouwbaarheidsinterval van 25%. Er is daarom sprake van onnauwkeurigheid.
- j. Vanwege het ontbreken van events is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen. Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. Het gevonden effect is daardoor erg onzeker.

Literatuur

1. EMA. SPC Xenpozyme. 2024. Geraadpleegd op 4-4-2024 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/xenpozyme-epar-product-information_nl.pdf.
2. EMA. Xenpozyme: EPAR - Public Assessment Report. 2022. Geraadpleegd op 4-4-2024 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xenpozyme-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 85.
4. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med* 2017; 19: 967-74.
5. Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 526-33.
6. Cassiman D, Packman S, Bembi B, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab* 2016; 118: 206-13.
7. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med* 2013; 15: 618-23.
8. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 212.
9. Amsterdam UMC. Niemann Pick disease type A/B. 2024. Geraadpleegd op 4-4-2024 via <https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/niemann-pick-disease-type-ab.htm>.
10. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-6.
11. Amsterdam UMC. Orphan Drug Access Protocol for olipudase in the Netherlands. 2024.
12. Eskes ECB, Sjouke B, Vaz FM, et al. Biochemical and imaging parameters in acid sphingomyelinase deficiency: Potential utility as biomarkers. *Mol Genet Metab* 2020; 130: 16-26.
13. Jones SA, McGovern M, Lidove O, et al. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2020; 131: 116-23.
14. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med* 2021; 23: 1543-50.
15. Lachmann RH, Diaz GA, Wasserstein MP, et al. Olipudase alfa enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): sustained improvements in clinical outcomes after 6.5 years of treatment in adults. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 94.
16. Mauhin W, Borie R, Dalbies F, et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency: Sharing Experience of Disease Monitoring and Severity in France. *J Clin Med* 2022; 11.
17. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41: 4-14.
18. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med* 2022; 24: 1425-36.
19. Modi P and Cascella M. Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide. In: (eds). *Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Marco Cascella declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC., 2024. pagina's.
20. Longfonds. Alles over spirometrie. 2024. Geraadpleegd op 4-4-2024 via https://www.longfonds.nl/alles-over-de-spirometrie?gad_source=1&gclid=EAJaIQobChMI3Nit_ZGohQMVIKhoCR1A8QdbEAAYASAAEgLUYfD_BwE.
21. Traila D, Oancea C, Tudorache E, et al. Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *J Int Med Res* 2018; 46: 448-56.
22. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, et al. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 542-9.

23. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol* 2015; 42: 2168-71.
24. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 343-53.
25. Yount SE, Choi SW, Victorson D, et al. Brief, valid measures of dyspnea and related functional limitations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Value Health* 2011; 14: 307-15.
26. Varni JW, Burwinkle TM and Seid M. The PedsQL as a pediatric patient-reported outcome: reliability and validity of the PedsQL Measurement Model in 25,000 children. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2005; 5: 705-19.
27. Wasserstein MP, Lachmann R, Hollak C, et al. Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 378.
28. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 437.
29. Review Manager 5 (RevMan 5) [Computer Program]. Version 5.4. Copenhagen, The Cochrane Collaboration 2020.
30. Ltd. MS. MedCalc Software Ltd. Test for one proportion calculator [Computer Program]. Version 22.023. 2024.
31. McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B, et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann-Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). *Genet Med* 2016; 18: 34-40.
32. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab* 2015; 116: 88-97.
33. Thurberg BL, Wasserstein MP, Jones SA, et al. Clearance of Hepatic Sphingomyelin by Olipudase Alfa Is Associated With Improvement in Lipid Profiles in Acid Sphingomyelinase Deficiency. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1232-42.
34. Wasserstein MP, Diaz GA, Lachmann RH, et al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 829-38.
35. Thurberg BL, Diaz GA, Lachmann RH, et al. Long-term efficacy of olipudase alfa in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Further clearance of hepatic sphingomyelin is associated with additional improvements in pro- and anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment. *Mol Genet Metab* 2020; 131: 245-52.
36. Raebel EM, Wiseman S, Donnelly C, et al. Real-life impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19: 36.



Budgetimpactanalyse van olipudase alfa (Xenpozyme®) bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Definitief | 18 juni 2024

30

Colofon

Publicatienummer Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Projectnaam Zaaknummer	2020000299
Versienummer Projectleider	
Volgnummer Opdracht	2024010758
Opdrachtgever Opdrachtnemer	
Locatie Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. dr. C. Sweegers
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Sanofi
Bijlage(n)	

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	5
2.3	Kosten per patiënt per jaar	5
2.4	Aannames	7
3	Budgetimpactanalyse	8
4	Conclusie	9
5	Referenties	10
6	Bijlage A	11

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor olipudase alfa (Xenpozyme®) voor de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B.

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

1.1 Geregistreeerde indicatie

Olipudase alfa is geïndiceerd als enzymvervangingstherapie voor de behandeling van manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) type A/B of type B, bij pediatrische en volwassen patiënten.¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

ASMD is een zeldzame, erfelijke, progressieve, potentieel levensbedreigende lysosomale stapelingsziekte waarvoor momenteel geen behandeling bestaat die het natuurlijke beloop of de progressiesnelheid verandert. Er zijn geen nationale richtlijnen voor de behandeling van ASMD beschikbaar. De huidige behandeling bestaat uit symptomatische zorg en palliatieve/ondersteunende maatregelen die tijdelijk sommige symptomen kunnen verlichten. Het Nederlandse expertisecentrum voor metabole- en lysosomale aandoeningen in het Amsterdam UMC, heeft een concept protocol opgesteld waarin de start- en stopcriteria voor het gebruik van olipudase alfa zijn vastgelegd (zie bijlage A).

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De prevalentie van ASMD type A, type A/B of type B in Nederland wordt geschat op 0,53 per 100.000 inwoners.² Dit zou betekenen dat er 92 patiënten in Nederland zouden zijn met ASMD type A, type A/B of type B. Niet alle patiënten worden echter gediagnosticeerd; in Nederland zijn er momenteel 28 patiënten met ASMD bekend bij het Nederlandse expertisecentrum voor metabole- en lysosomale aandoeningen in het Amsterdam UMC.

Niet al deze 28 (prevalente) patiënten komen in aanmerking voor behandeling met olipudase alfa. Het hierboven genoemde expertisecentrum heeft concrete start- en stopcriteria opgesteld (zie bijlage A). Op verzoek van het Zorginstituut hebben zij ook een inschatting gemaakt van het aantal patiënten dat de komende jaren in aanmerking komt voor behandeling. Dit staat weergegeven in onderstaande tabel 1. Voor de nieuwe patiënten (zowel uit de prevalente pool als de incidente patiënten) wordt rekening gehouden met een halfjaarcorrectie.

In tabel 1 staat ook aangegeven wat het geschatte gewicht is van deze patiënten (schatting door het expertisecentrum) – dit is relevant voor de dosering.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten, dat jaarlijks zal starten met de behandeling met olipudase alfa, zoals geschat door het expertisecentrum.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal prevalent	14	16	18
Waarvan kind	5	6	7
Waarvan volwassen	9	10	11
Nieuwe patiënt prevalentie pool	1	1	1
Waarvan kind	0	0	0
Waarvan volwassen	1	1	1
Nieuwe patiënt incident	1	1	1
Waarvan kind	1	1	1
Waarvan volwassen	0	0	0

Vanwege de duidelijke start- en stopcriteria verwacht het Zorginstituut niet dat het geneesmiddel offlabel ingezet zal gaan worden. Olipudase alfa wordt niet onderzocht in relatie tot andere indicaties.

2.2 Substitutie

Er wordt niet gerekend met substitutie; de huidige behandeling bestaat uit symptomatische zorg en palliatieve zorg/ondersteunende maatregelen.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Olipudase alfa is beschikbaar als injectieflacon van 20 mg met een AIP van €3.002,80; en als injectieflacon van 4 mg met een AIP van €600,56. De prijs per mg bedraagt €150,14.

Op basis van de SmPC toont tabel 2 het dosis escalatieregime voor behandeling met olipudase alfa voor volwassen en pediatrie patiënten. Patiënten ontvangen iedere twee weken een infuus met olipudase alfa.¹

Tabel 2. Dosisescalatieregime olipudase alfa¹

Dosisescalatieregime	Volwassen patiënten		Pediatrische patiënten	
	Dosis	mg/kg	Dosis	mg/kg
Eerste dosis (dag 1/week 0)	0,1	mg/kg	0,03	mg/kg
Tweede dosis (week 2)	0,3	mg/kg	0,1	mg/kg
Derde dosis (week 4)	0,3	mg/kg	0,3	mg/kg
Vierde dosis (week 6)	0,6	mg/kg	0,3	mg/kg
Vijfde dosis (week 8)	0,6	mg/kg	0,6	mg/kg
Zesde dosis (week 10)	1	mg/kg	0,6	mg/kg
Zevende dosis (week 12)	2	mg/kg	1	mg/kg
Achtste dosis (week 14)	3	mg/kg	2	mg/kg
Negende dosis (week 16) en verder	3	mg/kg	3	mg/kg

Gebaseerd op input van het expertisecentrum is uitgegaan van een gemiddeld gewicht van 45 kg voor pediatrische patiënten, en 70 kg voor volwassen patiënten. Op basis van de doseringen in tabel 2, is berekend hoeveel mg elke patiënt nodig heeft. Dit is uitgesplitst voor het eerste jaar en de jaren daarna. Vervolgens is berekend wat de kosten hiervoor bedragen, hierbij is gerekend met de gemiddelde prijs per mg (zie tabel 3). Het Zorginstituut verwacht dat er weinig spillage zal plaatsvinden omdat er een kleine flacon beschikbaar is (4mg) en er daarom vrij nauwkeurig gedoseerd kan worden. Voor nieuwe patiënten wordt in het eerste jaar rekening gehouden met een halfjaarcorrectie. Zie tabel 3 hieronder.

Tabel 3. Kosten per patiënt per jaar

	Pediatrische patient	Volwassen patient
Gemiddeld gewicht	45 kg	70 kg
Prijs per mg	€150,14	
<i>Dosering (mg)</i>		
Eerste halfjaar	1.032	1.813
Heel eerste jaar	2.652	4.333
Vervolgjaren	3.510	5.460
<i>Kosten per patiënt</i>		
Eerste halfjaar (nieuwe patiënten)	€154.922	€272.204
Heel eerste jaar (prevalente patiënten)	€398.149	€650.557
Vervolgjaren	€526.991	€819.764

*Afgerond

Er wordt geen rekening gehouden met stoppende patiënten. Het expertisecentrum heeft aangegeven te verwachten dat niet meer dan 1 patiënt per jaar zal stoppen, en dat de stopkans mogelijk iets hoger is bij jonge patiënten met neurologische betrokkenheid.

Er wordt gerekend met 100% therapietrouw. Het eigen risico of eigen bijdragen maken geen onderdeel uit van deze budgetimpactanalyse.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt uitgegaan van het aantal patiënten zoals geschat door het expertisecentrum;
- Voor nieuwe patiënten wordt een halfjaarcorrectie toegepast.
- Er wordt uitgegaan van een gemiddeld gewicht voor pediatrische en volwassen patiënten zoals aangegeven door het expertisecentrum.
- Er vindt geen verspilling plaats vanwege de kleine flacon (4 mg) die beschikbaar is.
- Alle patiënten die starten met de behandeling blijven daarna onder behandeling voor de gehele tijdshorizon van deze BIA.
- Het gemiddelde gewicht waarmee gerekend wordt blijft over de jaren stabiel.

3 Budgetimpactanalyse

In tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer olipudase alfa aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B. Er

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. De totale budgetimpact is in het derde jaar €13,1 miljoen.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van olipudase alfa aan het behandelarsenaal bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B

	Aantal prevalentie patiënten		Aantal incidentie patiënten		Kosten prevalentie patiënten	Kosten incidentie patiënten	Totale kosten
	pediatri sch	volwassen	pediatri sch	volwassen			
jaar 1	5	9	1	1	€ 7.845.753	€ 427.126	€ 8.272.879
jaar 2	6	10	1	1	€ 11.359.592	€ 427.126	€ 11.786.718
jaar 3	7	11	1	1	€ 12.706.348	€ 427.126	€ 13.133.474

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een schatting van de totale kosten van vergoeding van olipudase alfa (Xenpozyme®) voor de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 20 patiënten behandeld zullen worden met olipudase alfa. De behandelkosten variëren op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en liggen (vanaf het tweede jaar van de behandeling) tussen de € 526.991 en € 819.764 per patiënt per jaar. In totaal komt de budgetimpact in het derde jaar na marktintroductie op €13,1 miljoen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 mei 2024.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Olipudase alfa. 2024.
2. Poorthuis, B.J., Wevers, R.A., Kleijer, W.J. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999;105(1-2):151-6.

6 Bijlage A

Protocol olipudase Amsterdam UMC

Start Criteria

Generic:

1. Biochemically proven ASMD patients (preferably genetically confirmed) with intermediate or visceral predominant phenotype.
2. Unanimous agreement in the indication committee for start of treatment, based on clinical data and in concordance with the guidelines.
3. To receive treatment, patients, or their legal representatives, must agree to this protocol and provide written consent to regular medical data collection in order to monitor safety and efficacy of treatment.
4. Patients are required to attend the Amsterdam UMC for assessment 4 times during the first year of treatment and twice per year for the following period.

Specific start criteria: either one of the following*

1. DLCOc < 70% of predicted
2. Increased liver enzymes (>2 ULN) or evidence of fibrosis of the liver on fibroscan (liver stiffness >7.1 kPa) or in case of children who cannot undergo MRI enlarged liver on ultrasound based on reference values for height and weight (see appendix B).
3. Symptomatic cytopenia or thrombocytopenia < 50 10⁹/L. (< 100 10⁹/L in case of children)
4. Splenectomy or spleen >6 MN (multiples of normal) or symptomatic organomegaly or spleen volume inflicting substantial complaints impacting daily functioning or in case of children who cannot undergo MRI enlarged spleen on ultrasound (see appendix B).
5. For children: growth delay defined as
 - a. age < 4 years : change in height -0.5 to -1 SD/year
 - b. age >4 years: change in height -0.25 SD/year
6. Evident progression of disease on any domain (even if criteria above are not met).

*For all criteria applies that they should be caused by ASMD, other causes should be ruled out.

Reasons not to start therapy

1. Comorbidity interfering with the effect of treatment with olipudase (see appendix A for examples)
2. The challenges of developmental delay (intermediate phenotype) are considered more profound in daily life than the visceral symptoms of ASMD.
3. Cognitive impairment which will jeopardize safe treatment administration.
4. The participant is unable to adhere to the requirements of the study in the opinion of the indication committee.
5. Any other condition that diminishes the potential added benefit of treatment with olipudase alfa, at the discretion of the treating physician, could serve as a contraindication.

Stop criteria

Patients will cease olipudase therapy if its effect is insufficient based on the above mentioned effect

criteria or if:

- The patient is non-compliant with treatment and/or assessments for continued therapy (non-compliance is defined as missing of > 25% of infusions or fewer than two attendances for assessment in any 12 month period);
- The patient is unable to tolerate olipudase infusions due to related (severe) adverse events that cannot be resolved.
- The presence of neutralizing antibodies resulting in clinical or biochemical deterioration .
- There is concomitant serious illness that results in a life expectancy < 6 months
- There is lack of effect based on effect criteria or progressive disease defined as: decline in pulmonary function (> 15% decrease vs baseline in DLCO); increase in liver or spleen volume (> 10% increase vs baseline in volume), symptomatic cytopenia (thrombocytopenia < 60 10⁹/L); increase in biomarkers (chitotriosidase

>40%, lysoSM >20% vs baseline, repeat measurements 4 weeks later, since change in biomarkers indicates change in another domain)



notitie

Kosteneffectiviteit olipudase alfa (Xenpozyme®)

Achtergrond

In juli 2022 is het geneesmiddel olipudase alfa (Xenpozyme®) in de sluis geplaatst. Het gaat daarbij om de toepassing van olipudase alfa als enzymvervangingstherapie voor de behandeling van manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie type A/B of type B, bij pediatrische en volwassen patiënten. Deze sluisplaatsing is gebaseerd op een geschat patiëntvolume van 26 patiënten en een prijsindicatie van de registratiehouder van €450.000 per patiënt per jaar. In totaal kwam dit op ruim €11 miljoen en voldeed het daarmee aan de sluiscriteria.

Elk sluisgeneesmiddel wordt door het Zorginstituut beoordeeld op basis van de 4 pakketcriteria, waarvan de kosteneffectiviteit er één is. De registratiehouder van het sluisgeneesmiddel is verplicht om een economische evaluatie uit te voeren en in te dienen bij het Zorginstituut. In de meeste gevallen schrijft het Zorginstituut vervolgens een farmaco-economisch rapport waarin de economische evaluatie van de registratiehouder wordt beschreven en bediscussieerd. Dit is een tijdrovend proces, en het Zorginstituut onderzoekt daarom in welke gevallen een uitgebreide beoordeling opportuun is.

In de periode voorafgaand aan de indiening van het definitieve dossier van olipudase alfa heeft het Zorginstituut contact gehad met de registratiehouder over de indiening van het kosteneffectiviteitsmodel. Het Zorginstituut constateerde dat het niet eenvoudig was om een kwalitatief hoogwaardige analyse op te stellen vanwege de vele onzekerheden. Toch stelde het Zorginstituut dat de registratiehouder verplicht was om een analyse in te dienen; en het Zorginstituut verzocht de registratiehouder om het model op enkele punten aan te scherpen. Het model dat nu is ingediend biedt daarom een basis voor verdere besluitvorming.

In het geval van olipudase alfa oordeelt het Zorginstituut, op basis van de ingediende budgetimpactanalyse en kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder, dat het schrijven van een volledig farmaco-economisch rapport door het Zorginstituut, weinig zal toevoegen aan het pakketadvies. Deze notitie komt daarvoor in de plaats. Een uitgebreide analyse lijkt in dit geval niet opportuun vanwege het feit dat 1) het overduidelijk is dat de nieuwe behandeling niet kosteneffectief is, en 2) een uitgebreide beoordeling van de kosteneffectiviteit van olipudase alfa door het Zorginstituut geen betrouwbaar prijsadvies zal opleveren.

Ingediend dossier door de registratiehouder

Budgetimpactanalyse

De kosten van olipudase alfa liggen voor een volwassen patiënt gemiddeld rond de €800.000 per jaar en voor een pediatrische patiënt rond de €500.000 per jaar. De gemiddelde kosten per volwassen en pediatrische patiënt samen zijn hoger dan de geschatte kosten van €450.000 bij de sluisplaatsing omdat destijds de prijs per flacon nog niet officieel bekend was, en er alleen een schatting van de registratiehouder bekend was.

Dat de kosteneffectiviteit van dit geneesmiddel hoogst ongunstig is, kan voor een groot deel ook al opgemaakt worden uit bovenstaande kosten per patiënt per jaar. Met dergelijke hoge kosten per patiënt per jaar, is het vrijwel onmogelijk om tot een gunstige kosteneffectiviteit te komen.

Kosteneffectiviteitsanalyse: methodiek

De registratiehouder heeft een analyse ingediend waarbij de kosteneffectiviteit van behandeling met olipudase alfa bij non-neurologische manifestaties van ASMD, ten opzichte van beste ondersteunende zorg, vanuit een Nederlands maatschappelijk perspectief onderzocht wordt. Er is een aparte analyse uitgevoerd voor kinderen en voor volwassenen.

Er wordt gebruik gemaakt van een model met een Markov structuur met gezondheidstoestanden die zijn gebaseerd op de ernst van de splenomegalie van de patiënt (gemeten aan de hand van het miltvolume) en de ernst van de longfunctiestoornis. In totaal zijn er 10 gezondheidstoestanden (inclusief overlijden). De meeste transitiekansen in het model zijn gebaseerd op resultaten van de ASCEND-studie, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 52-weeken durende fase 2/3 studie waaraan 36 patiënten deelnamen. De kans op overlijden kon echter niet op basis van deze studie bepaald worden omdat de studieduur daar te kort voor was. De kans op overlijden is daarom gebaseerd op gegevens uit de SPHINGO-100 observationele studie. Op basis van deze studie is berekend wat de vergrote kans op sterfte is in de betreffende populatie ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie. Deze sterftekans is vervolgens nog opgedeeld in een kans voor patiënten mét en zonder ernstige splenomegalie. Doordat patiënten die olipudase alfa krijgen relatief minder vaak ernstige splenomegalie krijgen (ten opzichte van best ondersteunende zorg) wordt er op deze manier een overlevingsvoordeel in het model bewerkstelligt.

De utiliteiten in het model zijn verkregen middels een vignetstudie. De registratiehouder geeft aan dat hoewel bij de ASCEND studie ook EQ-5D metingen zijn verzameld, deze ongevoelig waren voor het oppikken van klinische relevante verschillen.

Kosteneffectiviteitsanalyse: resultaten

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse niet methodologisch beoordeeld. Hieronder worden de resultaten weergegeven zoals de registratiehouder deze heeft gerapporteerd in het ingediende vergoedingsdossier.

Olipudase alfa resulteert bij volwassenen in een verdisconteerde overlevingswinst van 7,08 jaar en een QALY winst van 7,50 ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij kinderen is dit 8,11 jaar en 12,21 QALY's.

De incrementele kosten van olipudase alfa ten opzichte van best ondersteunende zorg bedragen €11,97 miljoen voor volwassenen en €13,08 miljoen voor kinderen. De kosten van olipudase alfa zijn hier het grootste onderdeel van.

De door de registratiehouder berekende ICER komt op ongeveer €1,60 miljoen/QALY voor volwassenen en €1,07 miljoen/QALY voor kinderen. De relevante referentiewaarde (eveneens berekend door de registratiehouder) lijkt op €80.000/QALY te liggen. De berekende ICER ligt dus een factor 12 tot 20 boven de hoogste door het Zorginstituut geaccepteerde referentiewaarde van €80.000/QALY.

Kosteneffectiviteitsanalyse: discussie

Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om geen uitgebreide beoordeling te doen van de door de registratiehouder aangeleverde kosteneffectiviteitsanalyse, maar deze enkel op hoofdlijnen te bekijken. Er kan vastgesteld worden dat de analyse enkele cruciale onzekerheden omvat. Zo heeft de belangrijkste klinische studie (ASCEND) geen overlevingsvoordeel kunnen aantonen, maar levert het model indirect wel een groot overlevingsvoordeel voor olipudase alfa op (van ongeveer 8 jaar). Daarnaast is er veel onzekerheid over de transitiekansen omdat deze voor een groot deel gebaseerd zijn op een zeer kleine patiëntenpopulatie (n = 36). Ook de utiliteiten in het model zijn onzeker omdat deze niet direct gemeten zijn bij de relevante

patiëntengroep.

De ICER die door de registratiehouder is berekend laat zien dat olipudase duidelijk niet kosteneffectief is bij de huidige vraagprijs van de registratiehouder. Bovendien vermoedt het Zorginstituut dat deze schatting mogelijk nog gunstig lijkt aangezien er wordt gerekend met een overlevingsvoordeel terwijl deze (nog) niet is aangetoond. Omdat het Zorginstituut het model niet methodologisch heeft beoordeeld, worden er geen conclusies getrokken ten aanzien van de exacte ICER en de benodigde prijskorting.

Kosteneffectiviteitsanalyse: Conclusie

Het Zorginstituut doet geen uitspraak over de methodologische kwaliteit van de ingediende analyse door de registratiehouder. Het Zorginstituut heeft desondanks besloten dat de ingediende analyse voldoende informatie bevat voor besluitvorming. Op basis van de kosten per patiënt per jaar, en de grote lijnen uit de kosteneffectiviteitsanalyse zoals ingediend door de registratiehouders, stelt het Zorginstituut vast dat de behandeling met olipudase alfa niet kosteneffectief is. Er zal een zeer hoge prijskorting nodig zijn voordat olipudase alfa in de buurt komt van een kosteneffectieve behandeling.

Format ACP-tabel

Introductie

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de 4 pakketcriteria (effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid) en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Voor de geneesmiddelen die worden besproken in de ACP stelt het Zorginstituut altijd een voorlegger op met daarin belangrijke overwegingen die nuttig kunnen zijn bij de maatschappelijke weging door de ACP. Op verzoek van de ACP zal het Zorginstituut deze voorlegger vanaf nu, naast de argumenten die volgen uit de wetenschappelijke weging, aanvullen met additionele informatie die relevant kan zijn bij de afwegingen rondom de redelijkheid van de prijs van het geneesmiddel. Dit format is opgesteld om u de gelegenheid te geven input te geven.

Belangrijk:

- De informatie die u aan ons verstrekt zal openbaar worden gemaakt
- Graag aangeven welke bronnen u gebruikt
- Graag kort en bondig antwoorden, we vragen u uw antwoord te beperken tot 3 pagina's

Relevante vragen

1. Kunt u kort het ontwikkeltraject omschrijven? Heeft uw bedrijf het geneesmiddel vanaf het begin ontwikkeld, zo nee welke route is afgelegd? Kunt u kort aangeven hoeveel studies er zijn uitgevoerd voorafgaand aan de registratie van het geneesmiddel? Is dit geneesmiddel de eerste in zijn soort of zijn er ook andere, vergelijkbare geneesmiddelen op de markt?

Antwoord registratiehouder: Olipudase alfa (Xenpozyme®) heeft een lang en uitdagend ontwikkeltraject gekend van meer dan 20 jaar. Uitdagingen bij de ontwikkeling omvatte o.a. de nog beperkte kennis van de pathologie, het komen tot een doseringsschema waarbij bijwerkingen door de afbraak van sfingomyeline werden beperkt en het complexe productieproces van dit molecuul. Olipudase alfa is ontwikkeld door Genzyme, sinds 2011 onderdeel van Sanofi B.V.. Olipudase alfa heeft een fase 1A, fase 1B, fase 2/3 (ASCEND studie, volwassen populatie) en fase 1/2 studie (ASCEND-Peds studie, pediatrische populatie) doorlopen. Hier zijn meerdere additionele pre-klinische studies aan voorafgegaan om tot een optimaal doseringsschema te komen. Olipudase is het eerste en enige geregistreerde middel voor patiënten met ASMD type B en type A/B.

2. Kunt u aangeven hoe hoog de productiekosten zijn, en welke factoren daarbij van grote invloed zijn?

Antwoord registratiehouder: Olipudase alfa is recombinant humaan zure sfingomyelinase dat wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-technologie. In algemene zin zijn biologicals vele malen duurder om te produceren dan "small molecules", volgens een analyse van gegevens van 10 farmaceutische bedrijven door de Boston Consulting Group gaat dit om een factor 12 duurder voor de productie van biologicals.¹ Belangrijk hierin mee te wegen is dat olipudase alfa een uitzonderlijk complex molecuul is om te produceren vanwege de glycosylering van het molecuul. Daarbovenop zorgt de uiterst kleine patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor behandeling ervoor dat de investeringen in productiefaciliteiten en kosten van productie per patiënt verhoudingsgewijs aanmerkelijk hoger zullen zijn dan bij de gemiddelde biological.

3. U kunt u een onderbouwing geven voor de prijs van het geneesmiddel? U kunt hierbij bijvoorbeeld ingaan op de research & development kosten voor het betreffende geneesmiddel.

Antwoord registratiehouder: In de prijsstelling zijn hoge productie- en ontwikkelkosten tegenover een kleine patiëntenpopulatie en een laag verwacht omzetvolume meegenomen (zoals in het vergoedingsdossier vermeld op basis van informatie van het expertisecentrum betreft dit rond de 14 patiënten binnen de eerste 3 jaar na markttoelating).

In het rapport "the financial ecosystem of Pharmaceutical R&D. (2022)" door SiRM, uitgevoerd in opdracht van het ministerie van VWS, is uiteengezet dat de kosten aan de ontwikkeling van één geneesmiddel gemiddeld €2.25-€3 miljard bedragen, hetgeen slechts één van de onderdelen is binnen de prijsopbouw van een geneesmiddel.²

Gezien het uiterst beperkte volume waarin dit geneesmiddel zal worden gebruikt, zijn hoge kosten per patiënt onvermijdelijk om de investering terug te verdienen, alsmede om bedrijven blijvend te stimuleren in het doen van toekomstige investeringen in de ontwikkeling van nieuwe innovatieve geneesmiddelen voor indicaties waar een hoge medische noodzaak bestaat.

Olipudase alfa zal gezien de prijsstelling mogelijk niet worden gezien als kosteneffectief. Huidige referentiewaarden voor kosteneffectiviteit houden echter geen rekening met patiënt aantallen en volume, waardoor de bestaande kaders indirect meer ruimte bieden voor rendabele investeringen in medische innovaties waarbij een hoog volume kan worden behaald, waarbij investeringen in ultra-zeldzame ziekten voor een kosteneffectieve prijs onrendabel en niet duurzaam zijn.

Omdat Sanofi zich bewust is van de maatschappelijke impact en discussies, zet Sanofi zich in om geneesmiddelen op een efficiënte wijze beschikbaar te maken, daar waar deze de meeste impact hebben. Zo neemt Sanofi deel aan DAP en ODAP-trajecten waar beheersing van de kosten middels het deels kosteloos verstrekken en prijskorting, en gepast gebruik afspraken leidend zijn, waardoor er alleen volledig voor geneesmiddelen wordt betaald bij gebleken effectiviteit op individueel niveau. Ook voor olipudase alfa zijn wij bereid op dit gebied onze verantwoordelijkheid te nemen en initiatieven voor gepaste en efficiënte inzet van olipudase alfa te ondersteunen en om verdringing van zorg te beperken.

4. Wordt het geneesmiddel reeds vergoed in andere landen? Zijn daar voorwaarden aan verbonden en zo ja, wat zijn de voorwaarden? Tegen welke prijs wordt het geneesmiddel daar vergoed?

Antwoord registratiehouder: De therapeutisch waarde van olipudase alfa is internationaal in meerdere landen positief beoordeeld. In maart 2022 is olipudase alfa in Japan goedgekeurd met SAKIGAKE aanduiding. Olipudase alfa is door FDA goedgekeurd nadat "fast track", "breakthrough therapy", "priority review" en "orphan drug" aanduiding is toegekend. Door EMA is olipudase alfa goedgekeurd en is "orphan drug" en "PRIority MEDicines (PRIME)" aanduiding toegekend. Olipudase alfa wordt momenteel vergoed in Oostenrijk, Duitsland, België, Spanje, Italië, Roemenië, Polen, Brazilië, Egypte, de Verenigde Arabisch Emiraten, Japan en de Verenigde Staten.

Zorginstituut Nederland

De kosten per vial van 20mg (in de landen uit deze lijst waar een gepubliceerde prijs beschikbaar is) zijn:

Oostenrijk:	€3375,-
Duitsland:	€3002,80
Italië:	€3739,61
Roemenië:	19,406.25 RON of ~€3900,-
Polen:	14,860 PLN of ~€3423,-
Brazilië:	19,654.41 BRL of ~€3381,-
UAE:	19,521 AED of ~€4965,-
Japan:	570.420,- JPY of ~€3367,-
VS:	\$7284.84,- of ~€6799,-

5. Kunt u aangeven wat de huidige omzet is van dit geneesmiddel? Graag apart presenteren voor Nederland en wereldwijd.

Antwoord registratiehouder: Er is geen omzet van Xenpozyme® gerapporteerd in het jaarverslag van Sanofi in 2022. In 2023 is er wereldwijd €91M omgezet, waarvan €0,- in Nederland, waar patiënten enkel kosteloos zijn behandeld binnen een post-trial access of compassionate use programma.³

6. Kunt u iets vertellen over toekomstige indicatie-uitbreidingen van dit geneesmiddel?

Antwoord registratiehouder: Er zijn geen toekomstige indicatie uitbreidingen gepland.

7. Welke geneesmiddelen worden op dit moment ontwikkeld voor de patiënten voor wie vergoeding wordt gevraagd?

Antwoord registratiehouder: Er zijn momenteel geen andere geneesmiddelen in ontwikkeling voor ASMD type B en type A/B.⁴

8. Kunt u kort aangeven wat uw bedrijf doet op het gebied van maatschappelijke verantwoordelijkheid/duurzaamheid? Werkt u bijvoorbeeld aan het beschikbaar maken van uw geneesmiddelen in armere landen?

Antwoord registratiehouder:

Maatschappelijk verantwoord ondernemen is een integraal onderdeel van Sanofi's bedrijfsvoering en wij nemen wereldwijd een [breed scala aan activiteiten](#) op dit gebied. Een belangrijk voorbeeld hiervan is de [Global Health Unit](#) van Sanofi, die zonder winst-oogmerk opereert en als doelstelling heeft om essentiële medicatie beschikbaar, betaalbaar en toegankelijk te maken in 40 van de werelds meest kwetsbare landen. Een deel van de opbrengsten die zijn gerealiseerd in welvarende landen stellen Sanofi hierbij in staat om wereldwijd bij te dragen aan de toegang tot geneesmiddelen in armere landen. Tevens zijn er via onze [humanitarian aid programs](#) 3200+ patiënten met een lysosomale stapelingsziekte in meer dan 100 landen kosteloos behandeld. Meer dan 375 patiënten ontvingen in dit programma gratis therapie voor een periode van meer dan 10 jaar. Daarnaast dragen wij onder meer bij aan de wereldwijde toegankelijkheid en betaalbaarheid van medicijnen en vaccines met onze principes betreffende [Internationale toegang en beprijzing](#).

In 2022 heeft Sanofi haar impact op de externe omgeving en de voor Sanofi materiële Environmental, Social en Governance (ESG) risico's en kansen verder [in kaart gebracht](#).⁵ De uitkomsten hiervan hebben Sanofi's uitgangspunten voor maatschappelijk verantwoord ondernemen aanvullend vormgegeven. De meest prioritaire thema's zijn onder meer de toegankelijkheid en betaalbaarheid van medicijnen, veilige en kwalitatieve behandelingen voor patiënten, broeikasgasemissies, en farmaceutisch afval en emissies. Tijdens de gehele levenscyclus van onze producten committeert Sanofi zich

Zorginstituut Nederland

aan het bieden van een gezonde omgeving en goede arbeidsomstandigheden.⁶ Sanofi selecteert ook haar leveranciers volgens de principes van maatschappelijk verantwoord ondernemen, zoals is vastgelegd in onze [Supplier Diversity Commitment](#). Daarnaast heeft Sanofi in mei van 2022 [Foundation S](#) opgericht, een filantropische instelling die zich wereldwijd richt op het oplossen van gezondheidsvraagstukken van de meest kwetsbare mensen in onze samenleving. In globale en regionale samenwerking worden innovatieve ideeën en gemeenschappelijk gedreven initiatieven ondersteund die bijdragen aan een gezondere toekomst voor de komende generaties.

Op het gebied van duurzaamheid is onze [Net Zero Strategie](#) een belangrijke commitment in het tegengaan van klimaatverandering. Deze strategie stelt onder meer tot doel om in 2045 net zero emissies te hebben en zo bij te dragen aan de wereldwijde doelstelling om klimaatverandering tegen te gaan. Daarbij verkleint Sanofi o.a. haar ecologische footprint door zogeheten [Eco-design](#) toe te passen, waarbij onze geneesmiddelen middels volledige life cycle assessments (LCA) worden geëvalueerd en verbeterd op MVO-aspecten. Sanofi heeft tot op heden 7 LCA's voltooid. Onze nieuwe producten zullen per 2025 allemaal eco-designed zijn en per 2030 zal dit ook gelden voor al onze top 20 verkopende producten. In Nederland heeft Sanofi op 8 december 2022 de [Green Deal Duurzame Zorg 3.0](#) ondertekend met het doel de zorgsector de komende jaren verder te verduurzamen. Daarnaast initieert Sanofi duurzame lokale initiatieven, waaronder een Nederlandse pilot voor de recycling van Sanofi insulinepenen.

Wij delen regelmatig pro-actief informatie over ons beleid en activiteiten op het gebied van maatschappelijk ondernemen, bijvoorbeeld via het [Shareholder report 2022](#) en het [Sanofi Integrated Annual Report 2022](#).

Referenties:

1. J. Gooch, et al.; What does- and does not- drive Biopharma cost performance. The Boston Consulting Group (2017). https://web-assets.bcg.com/img-src/BCG-What-Does_and-Does-Not_Drive-Biopharma-Cost-Performance-July-2017_tcm9-164210.pdf
2. The financial ecosystem of pharmaceutical R&D: An evidence base to inform further dialogue, 2022. SIRM. <https://open.overheid.nl/documenten/ronl-bbb13c9233c15e381add16c2ad878f611fe9e50e/pdf>
3. Sanofi (2023), Q4 and FY 2023 net sales by GBU, franchise, geographic region and product. https://www.sanofi.com/assets/dotcom/content-app/events/quarterly-results/2023/2023-q4-2023-results/2024_02_01_Q4_FY_2023_Sales_EN.xlsx
4. ClinicalTrials.gov. Search Query "Condition/Disease: ASMD". 25-03-2024 <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=ASMD&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
5. Meer voorbeelden zijn te vinden in ons overzicht op: https://www.sanofi.com/assets/dotcom/content-app/documents/Human_right_activities_EN.pdf
6. Meer voorbeelden zijn te vinden in ons overzicht op: <https://www.sanofi.com/assets/dotcom/content-app/documents>

Orphan Drug Access Protocol for olipudase in the Netherlands March 2024

1. Summary and purpose

Purpose of this protocol

The aim of this protocol is to support controlled access to olipudase for patients in the Netherlands. The following principles apply

- Process:

1. Transparent discussions between pharmaceutical company, regulators/payers and physicians/patients
2. alignment with early access protocols
3. conditional reimbursement (pay for performance; price negotiations) to be discussed between the pharmaceutical company and regulators/payers

- Content:

1. fulfilling the definition of "established medical science and medical practice"
2. formulation of start-stop criteria and independent indication committee, with yearly update of criteria
3. structured data collection for future analysis

Timely construction of such a protocol should allow early access to patients, and at the same time ensure appropriate treatment at acceptable costs.

Summary

Olipudase will receive marketing authorization in the EU as an orphan drug for the treatment of non-central nervous system (non-CNS) manifestations of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in pediatric and adult patients. The olipudase alfa clinical trial data show a positive effect on the lungs, spleen and liver as demonstrated by an increase of diffusion capacity, decrease of spleen and liver volume, increase of platelet levels and decrease of biochemical markers (1, 2) .

This protocol is intended to assist in evidence-based decision making for initiation, monitoring and cessation of expensive treatment with olipudase in the Netherlands.

2. Why this protocol: the impact of ASMD and the place of olipudase

Background

Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) is a rare lysosomal storage disease with an estimated prevalence of 1:200.000 (3, 4). Due to a mutation in the *SMPD1* gene the enzyme acid sphingomyelinase is deficient. This enzyme degrades sphingomyelin, a sphingolipid abundantly present in cell membranes, into ceramide and phosphocholine. Deficiency of acid sphingomyelinase causes accumulation of sphingomyelin, mainly in macrophages. Spleen, liver and lungs are the most commonly affected organs (5). Spleen and liver are often enlarged, liver function might be compromised and fibrosis and cirrhosis might arise. In the lungs, accumulation of sphingomyelin hampers the diffusion capacity.

Phenotypes

Acid sphingomyelinase deficiency comprises a broad spectrum. Traditionally, three subtypes are distinguished: the infantile neurovisceral type, the chronic neurovisceral type and the chronic visceral type. The infantile neurovisceral type is the most severe and is fatal before the age of three years. It is characterized by an absence of enzyme activity and causes severe neurological involvement. Patients with the chronic neurovisceral type survive into childhood, but often show severe manifestations. The chronic visceral type is variable, some patients suffer from liver dysfunction or pulmonary problems at a young age, while others reach their fifties or sixties without major issues. Chronic patients with severe manifestations are at risk for early death (6).

Diagnostics

Due to heterogeneity of symptoms, the clinical diagnosis can be difficult. The gold standard for diagnosis is demonstration of deficient ASM activity in leukocytes or fibroblasts. In case of a decreased enzyme activity, additional gene sequencing should be performed.

Treatment

Until now no disease specific therapy was available, thus the mainstay of therapy was supportive care and management of clinical complications. In case of severe hepatic complications, patients might require a liver transplantation (7, 8). Severe pulmonary impairment resulting in lung transplantation has been described in a few case reports (9-13). Most patients visit the outpatient clinic yearly, combined with additional assessments such as MRI of the abdomen, fibroscan of the liver, HRCT of the lungs and/or pulmonary function testing.

Olipudase alfa

Olipudase alfa has been authorized as an orphan medicine for use in the European Union to treat visceral manifestations of patients with chronic subtypes of ASMD. The active substance in Xenpozyme is olipudase alfa, recombinant human acid sphingomyelinase. In an RCT in 36 ASMD patients with the chronic visceral subtype, olipudase alfa showed a mean improvement of 22% in diffusion capacity and a mean reduction of 39.5% in spleen volume in the first year of treatment (14). Twenty children were enrolled in an open-label study, after two years of treatment with olipudase they showed a mean increase in diffusion capacity of 47% and a mean decrease of spleen volume of 61% (1).

Conclusion and position of olipudase alfa

In conclusion, olipudase alfa is the first drug that has a significant and probably clinically relevant effect on the visceral manifestations of ASMD. However, it remains unclear which subgroup of patients will have the most benefit and what the optimal timing is of initiation.

Open questions

1. To what extent does olipudase alfa protect against the clinical complications of ASMD?
 - a. Prevent splenectomy
 - b. Prevent or improve lung involvement
 - c. Prevent or improve liver involvement
 - d. Improve quality of life
2. What should be the position of olipudase in the treatment of patients with both visceral and neurological symptoms (chronic neurovisceral subtype)?
3. What are long-term side effects (e.g. antibody formation, SAE's)?

3. The proposed protocol and the role of the Amsterdam UMC as expert center in ASMD

Orphan Drug Access Protocol

This protocol is based upon the general ODAP principles as described separately (Pilot Orphan Drug Access Protocol, version 3.0, February 2022). The aim is to provide controlled access to treatment with olipudase alfa for Dutch patients with ASMD. Three phases are defined. Patients who are eligible for treatment based on pre-defined start criteria will start treatment (phase 1). After a pre-defined period, the effect will be evaluated based on pre-defined effect criteria. In case of insufficient effect or other factors negatively influencing the effect of therapy (defined as stop criteria), patients will cease therapy. Patients who will continue therapy will be evaluated periodically during phase 2. During phase 2 data (of patients treated within this protocol, as well as international patients) will be collected to assess effectiveness on population level. Phase 3 starts when there is sufficient data to make a decision for reimbursement on population level.

Amsterdam UMC as ASMD expert center

The Amsterdam UMC Expert Center for Inborn Errors of Metabolism was acknowledged as an expert center for lysosomal disorders including ASMD. All Dutch patients with ASMD who are referred to us will be monitored at the Amsterdam UMC.

Conditions

1. The Amsterdam UMC will be the national treatment center. One of the physicians will take part in the registry (the International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR) will be used) and act as coordinator.
2. Patients in the Netherlands will only be treated with olipudase alfa following the strict start and stop criteria as laid down in this protocol.
3. An independent indication committee will be responsible for decisions concerning start or stop of treatment as well as monitoring.
4. A financial agreement should be made between healthcare insurers and Sanofi Genzyme on a reasonable price for olipudase alfa.

Protocol

Each year, depending on inclusions, the expert center will perform an analysis of data on effectiveness and safety (i.e. (inter)national data obtained from the INPDR of treated and untreated patients, as well as from available peer-reviewed publications). Criteria below will be evaluated and adapted yearly based upon the updated information.

Untreated patients will be followed on a routine basis as well as in agreement with ethics guidelines (patients should give written consent for participation in the local Dutch data acquisition). A more detailed flow-chart of follow-up measures will be developed, based upon the scheme below.

The committee exists of three experts, 2 from the Amsterdam AMC and one from another academic center with expertise in inborn errors of metabolism. At least one expert should be a paediatrician and one an internist. In addition, an external advisor and an independent chairman, ideally a pharmacologist, will be part of the committee.

Start Criteria

Generic:

1. Biochemically proven ASMD patients (preferably genetically confirmed) with intermediate or visceral predominant phenotype.

2. Unanimous agreement in the indication committee for start of treatment, based on clinical data and in concordance with the guidelines.
3. To receive treatment, patients, or their legal representatives, must agree to this Orphan Drug Access Protocol and provide written consent to regular medical data collection in order to monitor safety and efficacy of treatment.
4. Patients are required to attend the Amsterdam UMC for assessment 4 times during the first year of treatment and twice per year for the following period.

Specific start criteria: either one of the following*

1. DLCOc < 70% of predicted
2. Increased liver enzymes (>2 ULN) or evidence of fibrosis of the liver on fibroscan (liver stiffness >7.1 kPa) or in case of children who cannot undergo MRI enlarged liver on ultrasound based on reference values for height and weight (see appendix B).
3. Symptomatic cytopenia or thrombocytopenia < 50 10⁹/L. (< 100 10⁹/L in case of children)
4. Splenectomy or spleen >6 MN (multiples of normal) or symptomatic organomegaly or spleen volume inflicting substantial complaints impacting daily functioning or in case of children who cannot undergo MRI enlarged spleen on ultrasound (see appendix B).
5. For children: growth delay defined as
 - a. age < 4 years : change in height -0.5 to -1 SD/year
 - b. age >4 years: change in height -0.25 SD/year
6. Evident progression of disease on any domain (even if criteria above are not met).

**For all criteria applies that they should be caused by ASMD, other causes should be ruled out.*

Reasons not to start therapy

1. Comorbidity interfering with the effect of treatment with olipudase (see appendix A for examples)
2. The challenges of developmental delay (intermediate phenotype) are considered more profound in daily life than the visceral symptoms of ASMD.
3. Cognitive impairment which will jeopardize safe treatment administration.
4. The participant is unable to adhere to the requirements of the study in the opinion of the indication committee.
5. Any other condition that diminishes the potential added benefit of treatment with olipudase alfa, at the discretion of the treating physician, could serve as a contraindication.

Effect criteria

At 6 months of treatment the effect of therapy is assessed in each patient individually. For each patient a reduction in chitotriosidase and lysoSM (see below) as compared to baseline levels should be present in combination with at least improvement in one clinical domain according to the table below.

If the response in the clinical domain is insufficient, the indication committee will evaluate the overall response to decide for extension of the response evaluation to 12 months. If the effect criteria are not met after 12 months of treatment, treatment will be ceased.

Adults	6 months (vs baseline)	12 months (vs baseline)
Spleen volume	20% reduction	30% reduction

Liver volume*	10% reduction	20% reduction or normal
ALT levels*	10% reduction or normal	15% reduction or normal
Pulmonary function: DLCOc	5% improvement	15% improvement
Pulmonary function: HRCT	Reduction of signs of ILD**	Reduction of signs of ILD**
Platelet count*	5% increase or normal	10% increase or normal
Chitotriosidase	30% reduction	30% reduction
LysoSM	50% reduction	50% reduction

* Marker only assessed if abnormal at baseline

** Interlobular septal thickening or ground glass opacities

Criteria were based on the results of a phase 2/3 double-blind, placebo-controlled trial in 36 adult patients (2)

Not all criteria can be applied to children. Most children can undergo an MRI from the age of 6-8 years and perform a pulmonary function test from the age of 6. HRCT is in general feasible at any age. Cognitive impairment can hamper the assessments. Effect criteria for children unable to undergo MRI or HRCT or perform pulmonary function testing are:

Children	6 months	12 months
Spleen volume	Reduction on ultrasound**	Reduction on ultrasound**
Liver volume*	Reduction on ultrasound**	Reduction on ultrasound**
ALT levels*	15% reduction or normal	25% reduction or normal
Pulmonary function: HRCT or X-ray of the chest	Reduction of signs of ILD	Reduction of signs of ILD
Growth*	Improvement of growth rate	Improvement of growth rate
Platelet count*	5% increase or normal	10% increase or normal
Chitotriosidase	40% reduction	40% reduction
LysoSM	50% reduction	50% reduction

* Marker only assessed if abnormal at baseline

** Based on reference values for height and weight (see appendix B)

Criteria were based on the results of a phase 1/2 open-label trial in twenty paediatric patients (15).

Stop criteria

Patients will cease olipudase therapy if its effect is insufficient based on the above mentioned effect criteria or if:

- The patient is non-compliant with treatment and/or assessments for continued therapy (non-compliance is defined as missing of > 25% of infusions or fewer than two attendances for assessment in any 12 month period);
- The patient is unable to tolerate olipudase infusions due to related (severe) adverse events that cannot be resolved.
- The presence of neutralizing antibodies resulting in clinical or biochemical deterioration.
- The balance between the challenges of developmental delay or neurological symptoms including behavioural problems are considered more profound in daily life than the visceral symptoms of ASMD at the discretion of the indication committee
- There is concomitant serious illness that results in a life expectancy < 6 months
- There is lack of effect based on effect criteria or progressive disease defined as: decline in pulmonary function (>15% decrease vs baseline in DLCO); increase in liver or spleen volume (> 10% increase vs baseline in volume), symptomatic

cytopenia (thrombocytopenia $<50 \times 10^9/L$); increase in biomarkers (chitotriosidase $>40\%$, lysoSM $>20\%$ vs baseline, repeat measurements 4 weeks later, since change in biomarkers indicates change in another domain)

Patients who are taken off treatment will continue to be monitored for disease course and supported with other clinical measures. These patients should be assessed periodically to allow gathering of clinical data.

Follow-up investigations (all tests will be age-appropriate)

First year baseline and every three months, thereafter every 6 months:

- History, adverse events/side effects of infusions
- Vital signs
- Routine blood tests (including hematology, renal function, electrolytes, liver parameters and lipid profile)
- Plasma chitotriosidase, lysoSM and LSM-509 values
- Neutralizing antibodies*
- Pulmonary function testing
- Questionnaires to assess quality of life

* if absent after two years, measurements will be ceased, neutralizing antibodies will be measured in case of suspicion of infusion related reactions according to local protocol.

First year baseline and six months, thereafter every year:

- MRI of the abdomen
- Fibroscan of the liver
- HRCT of the lungs

Participants of clinical trial

Patients who participated in the clinical trial and thus have received olipudase treatment will enroll the protocol in phase 2, since clinical effectiveness has been established during the trial.

Evaluation

Patients who continue therapy after 6 months (or 12 months in case of insufficient response in the first 6 months) will be evaluated yearly and therapy will be ceased if any of the stop criteria applies. Depending on the number of patients who enter phase 2 and on international data of treated patient that can be obtained from the INPDR, it is expected sufficient data to decide about the progression to phase 3 will be available in 3-4 years.

Literature:

1. Sanofi. Olipudase alfa shown to provide sustained improvement across multiple clinical manifestations of ASMD 2022 [Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2022/2022-02-09-18-00-00-2382138>].
2. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med*. 2022.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54.
4. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):145-57.
5. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):27-33.
6. Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2016;118(3):206-13.
7. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med*. 2013;15(8):618-23.
8. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, et al. The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. *Liver Transpl*. 2019;25(8):1233-40.
9. Mannem H, Kilbourne S, Weder M. Lung transplantation in a patient with Niemann-Pick disease. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(1):100-1.
10. O'Neill RS, Belousova N, Malouf MA. Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease Successfully Treated with Lung Transplantation. *Case Rep Transplant*. 2019;2019:9431751.
11. Ding F, Mehta AC, Arrossi AV. Successful lung transplantation in a patient with Niemann-Pick disease. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):582-3.
12. Tirelli C, Arbustini E, Meloni F. Bilateral Cystic Bronchiectasis as Novel Phenotype of Niemann-Pick Disease Type B Successfully Treated With Double Lung Transplantation. *Chest*. 2021;159(5):e293-e7.
13. Mora VMC, Osorio JSC, Iturbe DF, Tello SM, Guzman YG, Sanchez LM, et al. Double-Lung Transplantation in a Patient with Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease: A Valid Treatment Option. *Case Rep Transplant*. 2022;2022:5428381.
14. Sanofi. Positive topline results demonstrated by olipudase alfa, first and only investigational therapy in late-stage development for acid sphingomyelinase deficiency 2020 [Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-01-30-07-00-00>].
15. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med*. 2021.

Appendix A Examples of comorbidity interfering with the effect of treatment with olipudase

- IQ < 50
- The participant required use of invasive ventilatory support.
- The participant required use of noninvasive ventilatory support while awake and for greater than (>)12 hours a day.
- Cirrhosis (determined by clinical evaluation).
- Active hepatitis B or hepatitis C infection.
- Infection with human immunodeficiency virus (HIV).
- Significant cardiac disease (eg, clinically significant arrhythmia, moderate or severe pulmonary hypertension or valvular dysfunction, or <40 percent (%) left ventricular ejection fraction by echocardiogram).
- The participant had a major organ transplant (eg, bone marrow, liver).
- Malignancy.
- An active, serious, intercurrent illness.
- The participant had a platelet count <60 × 10³/μL (based on the average of 2 screening samples obtained up to 24 hours apart).
- The participant required medication(s) that may decrease olipudase activity (eg, fluoxetine, chlorpromazine, tricyclic antidepressants (eg, imipramine, or desipramine)).
- Pregnancy
- When a patient is planning to become pregnant in the near future or is breast feeding, optimal timing of start of therapy will be discussed.
- Any other extenuating circumstance that can significantly interfere with therapy compliance, including all prescribed evaluations and follow-up activities.

Appendix B Reference values for liver and spleen measurements according to height and weight in children

Table 9.2 Liver length in children

Age (years)		Liver length in the midclavicular line (cm)	
	No. of patients	Mean (SD)	Limits of normal
0–0.25	53	6.4 (1.0)	4.0–9.0
0.25–0.5	40	7.3 (1.1)	4.5–9.5
0.5–0.75	20	7.9 (0.8)	6.0–10.0
1–2.5	18	8.5 (1.0)	6.5–10.5
3–5	27	8.6 (1.2)	6.5–11.5
5–7	30	10.0 (1.4)	7.0–12.5
7–9	38	10.5 (1.1)	7.5–13.0
9–11	30	10.5 (1.2)	7.5–13.5
11–13	16	11.5 (1.4)	8.5–14.0
13–15	23	11.8 (1.5)	8.5–14.0
15–17	12	12.1 (1.2)	9.5–14.5

Abbreviation: SD, standard deviation.

Source: Reproduced with permission of the American Journal of Roentgenology from Konus OL, Ozdeimer A, Akkaya A, Erbas G, Celik H, Isik S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(6):1693–1698.

Note: This study included 307 pediatric subjects (169 girls and 138 boys). The age range was from full-term newborns (5 days) to 16 years. The subjects were imaged in the supine position. The upper margin of the midclavicular liver dimension was defined as the uppermost edge under the dome of the diaphragm; the lower margin was defined as the lowermost edge of the lobe.

Table 10.2 Splenic length in childhood

Splenic length (cm)					Splenic length (cm)				
Age and sex	Number	Mean	SD	Min-max	Age and sex	Number	Mean	SD	Min-max
0-3 mo					6-8 y				
F	22	4.4	0.57	3.2-5.5	F	25	8.2	0.99	6.6-10.0
M	35	4.6	0.84	2.8-6.8	M	26	8.9	0.91	7.4-10.5
3-6 mo					8-10 y				
F	6	5.2	0.47	4.5-5.6	F	26	8.7	0.92	6.4-10.5
M	10	5.8	0.65	4.9-7.0	M	15	9.0	1.02	7.4-11.2
6-12 mo					10-12 y				
F	15	6.3	0.68	5.1-7.5	F	34	9.1	1.09	6.8-11.4
M	12	6.4	0.78	5.4-7.4	M	19	9.8	1.05	7.3-11.3
1-2 y					12-14 y				
F	18	6.3	0.69	5.1-8.2	F	30	9.8	1.02	7.9-11.6
M	17	6.8	0.72	5.6-8.3	M	18	10.2	0.81	8.5-11.7
2-4 y					14-17 y				
F	24	7.5	0.83	5.7-8.9	F	13	10.3	0.69	8.7-11.0
M	22	7.6	1.07	5.9-9.9	M	13	10.7	0.90	9.5-12.5
4-6 y									
F	36	8.0	0.74	6.7-9.5					
M	18	8.1	1.01	6.4-9.9					

F, female; M, male; SD, standard deviation.

Source: Robben S. Van Rijn R. Normal values. In: Differential diagnosis in Paediatric Radiology. Stuttgart: Thieme Medical Publishers. 2001:636-637.

Tables are adapted from the book *Diagnostic Pediatric Ultrasound*, written by Erik Beek and Rick R. van Rijn, published by Thieme, Chapter 9 Liver and Biliary System and Chapter 10 Spleen.