

Farmacotherapeutisch rapport eculizumab
(Soliris®) bij de behandeling van aHUS

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum

Status

Concept

CONCEPT

CONCEPT

Colofon

Zaaknummer 2014135011

Volgnummer 2014147202

Contactpersoon Mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris
+31 (0)20 797 80 26

Auteur drs. A.J. Link

Afdeling Sector Zorg

Fabrikant Alexion

CONCEPT

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

	1	Inleiding 7
5	1.1	Inleiding 7
	1.2	Achtergrond 7
	1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek 11
	2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
	2.1	Zoekstrategie 13
10	2.2	Databases & websites 13
	2.3	Selectiecriteria 13
	3	Resultaten 14
	3.1	Resultaten literatuursearch 14
	3.2	Beschrijving studieopzet 14
15	3.3	Gunstige effecten 15
	3.4	Ongunstige effecten 23
	3.5	Eindconclusie therapeutische waarde 24
	4	Stand van de wetenschap en praktijk 27
	5	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 28
20	5.1	Oud advies 28
	5.2	Nieuw advies 28
		Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 29
		Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 31
		Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 32
25		Bijlage 4: Patiëntenstroom 33
		Bijlage 5a: GRADE tabel plasmatherapie resistente aHUS patiënten 35
		Bijlage 5b: GRADE tabel plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten 37
		Bijlage 6: Gunstige effecten van eculizumab 39

Samenvatting

5 In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van eculizumab bij de behandeling van atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS). Eculizumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten en ongunstige effecten. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

10 Zorginstituut Nederland is tot de concepteindconclusie gekomen dat bij de behandeling van plasmatherapie resistente aHUS patiënten eculizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling (onder andere plasmatherapie). In geval van plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten lijkt er eveneens sprake te zijn van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling, maar zijn de gevonden effecten beduidend kleiner dan bij de plasmatherapie resistente aHUS patiënten. Vanwege de beperkingen in de studieopzet hebben we bij beide groepen patiënten zeer weinig vertrouwen in de gevonden effectgrootte.

15

20 Ondanks de beperkingen in studieopzet is het Zorginstituut van mening dat er voldoende argumenten zijn om tot de conclusie te komen dat eculizumab voor beide groepen aHUS patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. Eculizumab is daarmee voor deze patiëntengroep een te verzekeren prestatie.

25

30 *De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk [...] van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

1 Inleiding

1.1 Inleiding

5 Het Zorginstituut (destijds CVZ) heeft in 2012 besloten de beoordeling van specialistische geneesmiddelen te organiseren volgens de principes van het risicogericht pakketbeheer. Dit houdt in dat het Zorginstituut niet alle nieuwe middelen beoordeelt maar enkele selecteert op basis van prioriteringscriteria en beschikbare informatie. Eculizumab (Soliris®) bij de indicatie aHUS is in 2014 na
10 overleg met belanghebbende partijen langs deze weg geagendeerd vanwege onder meer het te verwachten kostenbeslag per patiënt per jaar en de naar verwachting zeer ongunstige kosteneffectiviteitsratio.

15 In dit rapport beoordelen we de stand van de wetenschap en praktijk (effectiviteit) van het weesgeneesmiddel eculizumab (Soliris®) bij de indicatie atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). Eculizumab is sinds 22 september 2011 door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd voor de indicatie aHUS.

20 Zoals opgenomen in het rapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' beoordelen we de effectiviteit van interventies met behulp van de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. In 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' hebben we ook opgenomen dat we ons bij beoordelingen van weesgeneesmiddelen in principes alleen richten op de gunstige en ongunstige effecten. De paragrafen ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak nemen wij daarom alleen mee indien deze relevant zijn voor onze eindconclusie. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt. Daarnaast verwijzen we bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen waar mogelijk naar de bevindingen en/of conclusies van de EMA zoals geformuleerd in de EPAR. De EMA heeft eculizumab bij de indicatie aHUS al in 2011 goedgekeurd. Het Zorginstituut richt zich in deze beoordeling daarom op de lange termijn effecten op de harde klinische relevante uitkomstmaten.

1.1.1 Kick-off meeting

35 Op 16 januari 2015 heeft het Zorginstituut een startbijeenkomst georganiseerd met de relevante partijen (medisch-specialisten, patiënten, fabrikant, zorgverzekeraars en ziekenhuisapothekers (verhinderd)). Het doel van deze bijeenkomst was onder andere om inzicht te krijgen in de visie van partijen over de relevante uitkomstmaten, mogelijke start- en stopcriteria, instelling van een indicatiecommissie en de beschikbaarheid van een register.

40 1.2 Achtergrond

1.2.1 Pathofysiologie aandoening

45 Atypische HUS wordt veroorzaakt door een abnormale werking van het complementsysteem. Het complementsysteem is essentieel in de verdediging tegen infecties.¹ Het complementsysteem bevat meer dan 30 verschillende eiwitten, die belangrijk zijn voor het herkennen en opruimen van onder meer bacteriën en virussen. Bij patiënten met aHUS is dit systeem ontregeld en overactief, waardoor schade aan endotheelcellen ontstaat. De eigen bloedvaten en bloedcellen worden daardoor beschadigd. Dit is vooral het geval in de bloedvaten van de nier (waardoor

5 acuut nierlijden ontstaat), maar kan ook gebeuren in kleine bloedvaten van andere organen. Bloedplaatjes en andere bloedcellen snellen toe in een poging de schade te herstellen door een trombus te vormen. De vorming van trombi waardoor de bloeddorstroming in de kleine bloedvaten wordt verhinderd, wordt trombotische microangiopathie genoemd (TMA)^a. In de beschadigde bloedvaten worden bovendien de rode bloedcellen kapot gemaakt waardoor hun aantal daalt (anemie of bloedarmoede).² Wanneer de ziekte niet onder controle raakt, kan dit leiden tot onherstelbaar nierfalen. De ziekte kan uitgelokt worden door verschillende factoren, zoals een bovenste luchtweginfectie, maag-darmontsteking, zwangerschap, hoge bloeddruk maar ook door bepaalde medicatie.³ In meer dan de helft van de patiënten met aHUS worden er afwijkingen in het complementsysteem teruggevonden.³ Het hebben van een dergelijke genetische verandering maakt dat men 'vatbaarder' is voor het krijgen van aHUS.⁵ Bepaalde varianten in de genen CFH en MCP regelen de aanwezigheid en ernst van de ziekte.⁴ AHUS onderscheidt zich van de typische vorm van HUS, die wordt veroorzaakt door de shiga toxine producerende E-coli bacterie. Hoewel aHUS hoofdzakelijk een genetische ziekte is, heeft 30-50% van de patiënten geen vast te stellen genetische mutatie. Genetisch onderzoek is daarom een onbetrouwbare optie om de diagnose van de ziekte te stellen.

20 1.2.2

Symptomen

De meest voorkomende symptomen van aHUS zijn: vermoeidheid, bloedarmoede, diarree, misselijkheid, kortademigheid en nierfalen.³

25 1.2.3

Diagnose

25 Het stellen van de diagnose aHUS is niet eenvoudig. Klinische kenmerken van aHUS zijn TMA en orgaandisfunctie. Symptomen worden gekenmerkt door de aanwezigheid van zowel non-immune microangiopathische hemolytische anemie, trombocytopenie als acute nierinsufficiëntie. De hoge niveaus van lactaatdehydrogenase (LDH), niet op te sporen haptoglobine niveaus, en schistocytes bevestigt de aanwezigheid van intravasculaire hemolyse. Arteriële hypertensie is een gemeenschappelijke bevinding, als gevolg van volume overbelasting of vasculaire schade. Omdat meer ziektebeelden TMA en orgaandisfunctie vertonen, is het van belang deze andere ziektebeelden (trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en Shiga-toxineproducerende Escherichia coli hemolytisch-uremisch syndroom (STEC-HUS)) uit te sluiten. Een test op ADAMTS13-activiteit kan TTP of aHUS bevestigen en een Shiga-toxinetest kan STEC-HUS opsporen. ADAMTS13-activiteit hoger dan 5% en de afwezigheid van Shiga-toxines in ontlastingsmonsters vergroten de kans op een positieve aHUS-diagnose. In afwachting van de ADAMTS13-uitslag kunnen de serumcreatininespiegel (SCr) en het trombocytenaantal worden gebruikt om de ADAMTS13-activiteit bij patiënten met TMA te voorspellen. Een serumcreatininespiegel >150-200 µmol/l (>1,7-2,3 mg/dl) bij volwassenen of een trombocytenaantal >30.000/mm sluit de diagnose van ernstige ADAMTS13-deficiëntie en daarom TTP vrijwel uit. Incidentie / Prevalentie

40 De ziekte aHUS komt slechts in 5-10% van alle HUS patiënten voor en wordt zowel bij kinderen als volwassenen gezien. De inschatting is dat in Nederland de diagnose aHUS 15-20 keer per jaar wordt gesteld (5 kinderen en 10-15 volwassenen).⁵ In Nederland lijden ongeveer 100 patiënten aan aHUS.

^a Bij TMA is sprake van een karakteristiek beschadigingspatroon van het bloedvatenendotheel, gekenmerkt door de lokale vorming van thrombi in kleine vaten en intravasculaire hemolyse, vaak klinisch gepaard gaand met hemolytische anemie en trombocytopenie.

1.2.4 Ernst

In de acute fase van aHUS overlijdt ongeveer 25% van de patiënten.⁶ Ongeveer 50% van de aHUS-patiënten ontwikkelen eindstadium nierfalen.^{6,7} De kans op een relapse was in het onderzoek van Fremeaux et al. (2013) 40%. Campistol et al. (2013) geven in hun publicatie aan dat het risico te overlijden of eindstadium nierfalen te bereiken in het eerste jaar van aHUS afhankelijk van de mutatie tussen de 30 en 70% ligt. Alleen bij mutaties in het MCP-gen lijkt dit lager te liggen, namelijk 0-6%. Volgens deze publicatie ligt het risico op herhaling van een aHUS rond de 50% (range 10-90%). De prognose is het slechts voor patiënten met de CFH mutatie, waarbij 20-30% binnen het eerste jaar overlijdt en 40% van de overlevende eindstadium nierfalen bereikt in het eerste jaar.⁸ AHUS-patiënten met de MCP mutatie en diagnose op de leeftijd tussen de 12-18 jaar hebben de beste prognose. Deze patiënten hebben een terugkerende vorm van aHUS maar een risico van tussen de 15-30% op eindstadium nierfalen na vijf jaar.⁸ Bij patiënten met een CD46 (MCP) mutatie lijdt op de lange termijn 30% van de patiënten aan eindstadium nierfalen.¹⁸ Van de CFI gemuteerde patiënten bereikt de helft van de patiënten in het eerste jaar eindstadium nierfalen, maar de andere helft herstellen en hebben een gunstige afloop.⁸ In de periode drie tot vijf jaar na de start van aHUS is het risico op overlijden of het ontwikkelen van terminale chronisch nierfalen in de meeste gevallen tussen de 60-75% (range 6-75%). Van te voren is (nog) niet te voorspellen of er sprake is van een eenmalig, enkele keer terugkomend of sterk recidiverende vorm van aHUS. Campistol et al. (2013) geven aan dat er sprake is van klinische heterogeniteit tussen niet-verwante patiënten met dezelfde mutatie. Dit suggereert dat er additionele genetische en omgevingsfactoren moeten bestaan die de ontwikkeling en progressie van de ziekte moduleren.

1.2.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Indien de diagnose aHUS sterk wordt vermoed, wordt zo snel mogelijk begonnen met dagelijkse plasmaferese (eigen bloedplasma wordt gewisseld met plasma van donoren, PE) en/of complementremmers. Er zijn twee vormen van plasmatherapie, namelijk plasma-infusie (PI) en plasma-uitwisseling (PE). Daarnaast wordt het acute nierfalen behandeld met nierfunctievervangende therapie (nierdialyse), de hoge bloeddruk met bloeddruk verlagende medicijnen en worden er bloedtransfusies toegediend bij ernstige bloedarmoede. Deze behandelingen zijn empirisch en primair gericht op het stabiliseren van de patiënt en verlichten van onomkeerbare nierschade door het gebruik van plasmatherapie. De rationale voor het gebruik van plasmatherapie in aHUS patiënten is het verwijderen van plasma, welke gemuteerde complement regulerende eiwitten of auto-antilichamen tegen complement regulerende eiwitten bevat, en dit te vervangen door 'fresh frozen plasma' (FFP) van gezonde donoren in een poging tijdelijk de controle van het complementactiviteit te herstellen. Echter, er is slechts beperkte data beschikbaar welke de langetermijneffecten van plasmatherapie steunen en er zijn geen vergelijkende onderzoeken uitgevoerd die de veiligheid en effectiviteit bij aHUS-patiënten bevestigen. Daarnaast is plasmatherapie een intensieve behandeling welke leidt tot een slechte kwaliteit van leven bij patiënten die deze therapie ondergaan. Plasmatherapie is daarnaast geassocieerd met een risico op infecties, allergische reacties, trombose en verlies van vasculaire toegang en biedt een onvolledige omkering van TMA. AHUS-patiënten ondergaan daarnaast niertransplantaties, echter ondanks de standaardbehandeling, veroorzaakt terugkeer van aHUS opnieuw nierschade in ongeveer 60-90% van de patiënten.⁹ Uit registerdata blijkt dat tussen de 25% en 97% van de aHUS-patiënten, afhankelijk van de genetische afwijking, door plasmatherapie gehele of gedeelte remissie bereikt.⁴

Effectiviteit plasmatherapie

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat bij aHUS-patiënten met een CFH mutatie gehele of gedeeltelijke remissie werd gevonden bij 67% van de met plasmatherapie behandelde patiënten. Echter, 30% van de patiënten overleed, 22% bereikte eindstadium nierfalen, 30% lijdt aan chronisch nierfalen en slechts bij 17,5% van de patiënten was sprake van een complete remissie. Uit lange termijn gegevens blijkt dat 78% is overleden of eindstadium nierfalen heeft bereikt.⁸ Eveneens uit retrospectief onderzoek is gebleken dat plasmatherapie bij de MCP mutatie waarschijnlijk geen toegevoegde waarde heeft omdat zowel bij behandelde als onbehandelde patiënten remissie optreedt.⁸ Ongeveer 60% van de patiënten met aHUS reageren in het begin op plasmaferese. Historische gegevens suggereren dat 50% van de patiënten uiteindelijk lijden aan chronisch nierfalen.^{10,11,12}

1.2.6 Eculizumab (Soliris®)

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG_{2/4k}-anti-lichaam dat door middel van recombinante DNA-technologie in een NS0-celijn wordt geproduceerd. Het betreft een concentraat voor oplossing voor infusie. Behandeling met Soliris wordt volgens de Samenvatting van productkenmerken (SMPC) aanbevolen voor de rest van het leven van de patiënt, tenzij stopzetting van eculizumab klinisch is aangewezen.¹³ In de conceptringlijn van Nederlandse werkgroep aHUS komt de werkgroep tot de conclusie dat er geen bewijs is voor de noodzaak van levenslange behandeling. Indien er na drie maanden sprake is van normalisatie van TMA kan er in overleg met de werkgroep aHUS gestopt worden met de behandeling met eculizumab. Zorgvuldig monitoren van deze patiënten is dan wel aangewezen.

1.2.6.1 Geregistreerde indicatie

Eculizumab (Soliris®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van patiënten met: atypische hemolytisch-uremisch syndroom.¹³

1.2.6.2 Dosering

Het doseringsschema voor aHUS voor volwassen patiënten (≥18 jaar) bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Initiële fase: 900 mg Soliris toegediend via een wekelijkse, 25-45 minuten durende intraveneuze infusie gedurende de eerste vier weken.
- Onderhoudsfase: 1.200 mg Soliris toegediend via een wekelijkse, 25-45 minuten durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 1.200 mg Soliris toegediend via een 25-45 minuten durende intraveneuze infusie elke 14 ± 2 dagen.

1.2.6.3 Werkingsmechanisme

Eculizumab is een remmer van het terminale complement, dat met hoge affiniteit specifiek bindt aan het complementeiwit C5, waardoor de splitsing ervan tot C5a en C5b wordt geremd en de vorming van het terminale complementcomplex C5b-9 wordt voorkomen. Bij aHUS-patiënten worden door de behandeling met Soliris® de activering van het terminale complement die niet onder controle is, en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde trombotische micro-angiopathie, geblokkeerd.¹³

1.2.6.4 Bijzonderheden

Naast de behandeling van aHUS is Soliris ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH). Daarnaast heeft eculizumab voor de volgende vijf indicaties het label weesgeneesmiddel gekregen¹⁴:

- Preventie van vertraagde graft functie na een orgaantransplantatie;
- Preventie van afstoting na een orgaantransplantatie;
- Behandeling myasthenia gravis;

- Behandeling van infectie geassocieerde hemolytisch uremisch syndroom;
 - Behandeling van neuromyelitis optica;
- Voor deze indicaties is eculizumab nog niet toegelaten tot de markt.

1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek

- 5 1.3.1 *Vraagstelling*
Wat is de therapeutische waarde van eculizumab (Soliris®) bij aHUS vergeleken met de standaardbehandeling (zoals omschreven in paragraaf 1.1.5)?
- 10 1.3.2 *Patiëntenpopulatie*
De patiëntenpopulatie betreft aHUS-patiënten. Op basis van het feit dat de standaardbehandeling (onder andere plasmatherapie) niet bij alle patiënten tot het gewenste effect leidt, is het mogelijk wenselijk een onderscheid te maken tussen aHUS-patiënten:
- 15
 - die geen duidelijk bewijs van klinische manifestaties van TMA vertonen bij behandeling met plasmatherapie (plasmatherapie-sensitieve aHUS-patiënten); en
 - aHUS-patiënten waarbij sprake is van klinische manifestaties van TMA ondanks behandeling met plasmatherapie (plasmatherapie resistente aHUS-patiënten).

20 Met klinische manifestaties van TMA wordt bedoeld dat er sprake is van een tekort aan bloedplaatjes in het bloed (doordat de bloedplaatjes de schade in de kleine bloedvaten aan het herstellen zijn door een thrombus te vormen) en een verhoogd LDH niveau (doordat het LDH dat zich bevindt in de rode bloedcellen door de afbraak van rode bloedcellen in de bloedbaan terecht komt).

25 1.3.3 *Interventie*
Behandeling met eculizumab.

1.3.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*
De standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie) zoals omschreven in paragraaf 1.2.5.

30 1.3.5 *Relevante uitkomstmaten*
Cruciale uitkomstmaten die klinisch relevant zijn voor de behandeling van aHUS zijn:

35
 - Mortaliteit;
 - Nierfunctie;^b
 - aantal malen dat een TMA interventie per dag noodzakelijk is (PE/PI, dialyse);
 - kwaliteit van leven.

Tijdens de startbijeenkomst zijn deze uitkomstmaten ook door de beroepsgroep en de patiëntenvereniging als relevant aangedragen. Daarnaast wegen we de gunstige effecten ten opzichte van de ongunstige effecten (bijwerkingen).

40 De primaire uitkomstmaten uit de studies (verandering in aantal bloedplaatjes, bloedplaatjes normalisatie, hematologische normalisatie^c en TMA voorvalvrije status^d) betrekken we niet direct bij de beoordeling, maar dienen ter ondersteuning

^b De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is het totale volume van dat in een gedefinieerde tijdseenheid gefilterd wordt door alle glomeruli van beide nieren en geeft weer hoe de nieren functioneren. Met behulp van de plasmaconcentratie kan de GFR ook worden geschat (eGFR).

^c Hematologische normalisatie is gedefinieerd als normalisatie van het aantal bloedplaatjes en LDH-spiegels die gehandhaafd bleven bij opeenvolgende metingen gedurende ≥ 4 weken

^d De afwezigheid gedurende minstens 12 weken van het volgende: daling van het aantal bloedplaatjes met $>25\%$ ten opzichte van de aanvangswaarde, PF/PI en dialyse.

van de gevonden effecten op de cruciale uitkomstmaten. Dit omdat effectiviteitsgegevens van de gekozen en door partijen gedragen cruciale uitkomstmaten beschikbaar bleken in de literatuur.

- 5 1.3.6 *Relevante follow-up duur*
Aangezien aHUS een ziektebeeld is waarbij er sprake is van een grote kans op overlijden of eindstadium nierfalen in het eerste jaar, achten wij een follow-up duur van minimaal een jaar gewenst voor de cruciale uitkomstmaten. Studies met een kortere follow up kunnen ter ondersteuning van het bewijs meegenomen worden.
- 10 1.3.7 *Vereiste methodologische studiekenmerken*
Idealiter zou voor registratie van eculizumab één of meerdere RCT's uitgevoerd zijn. Gezien het aantal patiënten (in Nederland al 100 patiënten) en het feit dat een effect op de cruciale uitkomstmaten binnen relatief korte termijn aantoonbaar is zou het haalbaar zijn geweest binnen afzienbare tijd de effectiviteit van eculizumab door middel van een RCT aan te tonen. Echter, de EMA heeft de toelating tot de markt goedgekeurd op basis van enkele kleine prospectieve open label onderzoeken waarbij controle heeft plaatsgevonden ten opzichte van een voormeting. Op basis van de checklist 'Passend bewijs' zijn we van mening dat weliswaar een RCT gewenst zou zijn, maar op dit moment niet haalbaar is om de volgende redenen:
- 15
- de interventie heeft inmiddels een zodanige reputatie dat de verwachting is dat patiënten en/of behandelaars niet mee willen werken aan randomisatie;
 - de interventie is reeds voor een andere indicatie positief beoordeeld en er is sprake van een plausibel pathofysiologisch werkingsmechanisme;
 - het ziektebeeld kent een zeer slechte prognose waardoor randomiseren leidt tot het onthouden van de enige mogelijk effectieve behandeling.
- 20
- 25 Omdat een RCT niet haalbaar is, zijn we van mening dat we met lagere kwaliteit van bewijs genoeg kunnen nemen. We achten prospectieve cohortstudies en case series met meer dan tien patiënten passend en haalbaar. Publicatie met deze onderzoeksopzet betrekken we bij onze beoordeling.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

5 Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de EMA. Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: eculizumab en aHUS (voluit en als afkorting), waarbij we de volgende filters geselecteerd hebben clinical trial, systematische review en observationele studie.

2.2 Databases & websites

10 De literatuursearch is uitgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library op 26 februari 2016. Deze literatuursearch is het uitgangspunt van onze beoordeling.

15 De websites van HTA-organisaties, grote buitenlandse zorgverzekeraars en vergoedingsinstanties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent aHUS. De websites van buitenlandse beroepsgroepen en richtlijninstanties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor aHUS.

2.3 Selectiecriteria

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

25 Selectie van artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden op basis van titel en abstract de potentieel relevante artikelen geselecteerd. Daarna werd aan de hand van de volledige tekst van de overgebleven artikelen bepaald welke artikelen voldeden aan de selectiecriteria.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen.

Inclusiecriteria:

- 30 • Klinische onderzoeken of observationele onderzoeken (incl. case series van meer dan tien patiënten) naar de effectiviteit van eculizumab bij patiënten met aHUS zoals omschreven in paragraaf 1.2.2.
- 35 • De behandelduur of follow up (in geval van tijdelijke behandeling met eculizumab) duur dient langer te zijn dan één jaar voor de cruciale uitkomstmaten. Klinische onderzoeken met kortere follow up periode kunnen ter ondersteuning dienen van het gevonden bewijs.
- Studie type: RCT's, prospectieve vergelijkende (cohort) en niet vergelijkende (case series) observationele studies en systematische reviews van deze studie typen.

40 Exclusiecriteria:

- Case reports
- Conference abstracts

45

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde tien publicaties op. Zes publicaties zijn geëxcludeerd. In bijlage 2 is opgenomen wat hiervan de reden was. Opvallend is dat er naast de SmPC drie publicaties zijn die dezelfde lange termijn resultaten van de twee fase II studies beschrijven, namelijk Legendre et al. (2013)¹⁵, Rathbone et al. (2013)¹⁸ en Licht et al. (2015)¹⁶. Omdat de publicatie van Licht et al. (2015) het meest recent en de meeste details geeft, hebben we deze publicatie als uitgangspunt voor de beoordeling genomen. We hebben wel gekeken of de gevonden resultaten in de verschillende publicaties overeen kwamen. Mocht een uitkomstmaat niet gerapporteerd zijn in de publicatie van Licht et al. (2015) maar wel in één van de andere publicaties dan hebben we het resultaat uit de andere publicatie meegenomen. Naast deze publicatie bleek uit de SmPC¹³ dat er nog een prospectief onderzoek loopt bij 41 volwassen aHUS-patiënten (C10-004) en 22 pediatrische patiënten en adolescenten (C10-003). Omdat hiervan alleen de resultaten na 26 weken gepubliceerd zijn, dient dit onderzoek alleen ter ondersteuning van de beoordeling. De kenmerken van de geselecteerde klinische studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Beschrijving studieopzet

Licht et al. (2015) bevat de lange termijn resultaten van het effect van eculizumab bij aHUS-patiënten. Het betreft de resultaten van twee kleine ongecontroleerde prospectieve pre-post onderzoeken (C08-002A/B en C08-003A/B). Omdat er slechts twee prospectieve studies (fase II studies) beschikbaar zijn, hebben we de kenmerken van deze twee studies weergegeven in bijlage 1. C08-002A/B betreft een populatie aHUS-patiënten waarbij TMA ondanks behandeling met plasmatherapie progressief is of plasmatherapie niet mogelijk is vanwege bijvoorbeeld een allergische reactie (plasmatherapie-resistent) en C08-003A/B betreft aHUS-patiënten die geen TMA progressie vertonen bij behandeling met plasmatherapie (plasmatherapie sensitief). In de C08-002A/B studie werden dan ook patiënten geïnccludeerd die ondanks ten minste vier behandelingen met plasmatherapie binnen één week TMA progressie lieten zien (aantal bloedplaatjes $<150 \times 10^9 /l$, een daling groter dan 25% in bloedplaatjes in vergelijking met de periode voor de laatste TMA en een LDH niveau boven de bovengrens van normaal). In de C08-003A/B studie werden patiënten geïnccludeerd die één tot drie behandelingen plasmatherapie per week ontvingen en er geen sprake was van TMA progressie (geen daling $>25\%$ in bloedplaatjes in de 8 weken voor de start met eculizumab).¹⁶ Patiënten vanaf 12 jaar werden in beide studies gedurende 26 weken met eculizumab behandeld en de meeste patiënten namen deel aan een langdurige, open-label verlengingsonderzoek met een mediane behandelduur van ongeveer twee jaar. Gedurende het onderzoek ontvingen de patiënten geen plasmatherapie of dialyse tenzij dit medisch noodzakelijk was. In beide extensiestudies verlieten patiënten het onderzoek op het moment dat eculizumab commercieel beschikbaar kwam in dat land.

3.3 Gunstige effecten

3.3.1 Evidentie

Patiëntkenmerken geïnccludeerde studies

C08-002A/B (plasmatherapie-resistente aHUS)

De mediane leeftijd was 28 jaar (spreiding 17-68), 71% was vrouw. Er was één patiënt met het MCP-gen, waarbij sprake is van een gunstigere prognose.⁹ De overige relevante patiëntkenmerken staan beschreven in tabel 1. Bij 12 patiënten (50%) was sprake van ernstige tot zeer ernstige nierinsufficiëntie (CKD 4 en 5). Vier van de 17 patiënten (24%) (C08-002A/B) zijn gestopt met het gebruik van eculizumab. Twee patiënten hebben wel de eerste 26 weken afgemaakt, maar hebben niet deelgenomen aan de extensiestudie. Eén patiënt is zes weken na de start van de behandeling met eculizumab gestopt vanwege gebeurtenissen welke niet gerelateerd waren aan de behandeling met eculizumab. Eén patiënt is na één week gestopt vanwege een protocolovertreding. Toen werd de diagnose SLE gesteld.

Van de 17 patiënten besloten na 26 weken 13 patiënten (76%) om deel te nemen aan de extensiestudie. Op moment van eerste data cut off (64 weken) was de spreiding van de behandelduur tussen de 2-90 weken. Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 11 patiënten eculizumab (5 studiegeneesmiddel, 6 overgestapt naar commercieel, 2 teruggetrokken vanwege verslechtering nierfunctie). De mediane behandelduur was 100 weken (spreiding 2-145). In bijlage 4 zijn de patiëntenstromen schematisch weergegeven.

C08-003A/B (plasmatherapie-sensitieve aHUS)

De mediane leeftijd was 28 jaar (spreiding 13-63), 60% was vrouw. Het merendeel van de patiënten had een bloedplaatjestelling $\geq 150 \times 10^9$ (17/20, 85%) en een normale LDH-spiegel (16/20, 80%) als gevolg van de plasmatherapie. Bij 10 patiënten (50%) was sprake van ernstige tot zeer ernstige nierinsufficiëntie (CKD 4 en 5), waarvan twee patiënten chronische nierdialyse ontvingen. Er was één patiënt met het MCP-gen, waarbij sprake is van een gunstigere prognose.⁹ De overige relevante patiëntkenmerken staan beschreven in tabel 1.

Negentien patiënten bleven na 26 weken eculizumab gebruiken tijdens de extensiestudie (95%). Op het moment van de eerste data cut off (62 weken) was de behandelduur tussen de 26-74 weken. Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 18 patiënten eculizumab (16 studiegeneesmiddel, 2 overgestapt naar commercieel). De mediane behandelduur was 114 weken (spreiding 26-129). In bijlage 4 zijn de patiëntenstromen schematisch weergegeven.

Tabel 1: Patiëntkenmerken

Parameter	C08-002 A/B (n=17)	C08-003 A/B (n=20)
Tijd vanaf eerste diagnose tot screening in maanden, mediaan (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot screening in maanden, mediaan (min, max)	<1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Aantal PF/PI-sessies voor huidige klinische manifestatie van TMA, mediaan (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Aantal PF/PI sessies in 7 dagen voor de eerste dosis eculizumab, mediaan (min; max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)

Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), gemiddelde (sd)#	109 (32)	228 (78)
LDH bij baseline (u/l, gemiddelde (SD)	323 (138)	223 (70)
Patiënten zonder vastgestelde mutatie, n (%)	4 (24)	6 (30)
Patiënten met alleen de MCP mutatie	1	1
Patiënten waarbij sprake is van eerste presentatie van aHUS	7 (41%)	5 (25%)
Patiënten met nierdialyse voor start eculizumab	6 (35%)	2 (10%)
Niertransplantatie ondergaan	7/17 (41%)	8/20 (40%)
CDK stadium 4-5	12/17 (70%)	10/20 (50%)

Normaalwaarde bloedplaatje is 150-400 10^9

\$ Normaalwaarde LDH volwassenen: 135-225 U/L

Risico op bias

- 5 Voor bepaling van het risico op bias voor de twee prospectieve studies is gebruik gemaakt van kwaliteitsbeoordelingslijst van case series en pre-post studies⁵. De inclusiecriteria werden in beide studies gerapporteerd. Er staat echter niet beschreven hoe patiënten geselecteerd (wel of niet opeenvolgend) werden en of alle aHUS-patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden geïncludeerd zijn in de studie.¹⁸
- 10 Een ander risico is de beschrijving van statistische analyse, welke onvolledig is. Het is niet duidelijk hoe is omgegaan met de resultaten van patiënten die vanwege het commercieel beschikbaar komen van eculizumab niet langer deel uit maakten van de studie of om een andere reden zijn uitgevallen. Na twee jaar worden gegevens gepubliceerd van respectievelijk 17 en 20 patiënten terwijl slechts respectievelijk 5 en 16 patiënten de data cut off van twee jaar hebben bereikt. Het lijkt erop dat last-observation carried forward is gekozen of wellicht heeft enkel geteld of de patiënt het betreffende resultaat ergens gedurende de periode van twee jaar heeft gehaald. In ieder geval is niet duidelijk of het gevonden effect over de periode van twee jaar behouden blijft.

20

Vraag aan expertisecentrum: Komen de baselinekarakteristieken uit de klinische studies overeen met de aHUS populatie in Nederland?

⁵ <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

	Multi-center studie	Doel van het onderzoek	in- en exclusiecriteria	Definitie uitkomstmaten	Prospectief	Selectie opeenvolgend	Resultaten beschreven	Gestratificeerd
C08-002A/B	+	+	+	+	+	?	—	
C08-003A/B	+	+	+	+	+	?	?	

*Cruciale uitkomstmaten*GRADE

5 Normaal gesproken beschrijven we per uitkomstmaat aan de hand van de GRADE-systematiek wat het niveau van bewijs is. Omdat in dit geval voor alle uitkomstmaten en voor beide studies dezelfde beperkingen van toepassing zijn, hebben we ervoor gekozen deze vooraf te beschrijven. De kwaliteit van het bewijs van de resultaten van alle uitkomstmaten van beide studies is zeer laag. Omdat

10 beide studies niet gerandomiseerd zijn betekent dit dat de kwaliteit van het bewijs laag is. Echter, omdat daarnaast het aantal proefpersonen (n=17 en n=20) zeer laag is, hebben we gedowngrade op imprecisie. De kwaliteit van het bewijs is daarom zeer laag. Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte van alle hieronder beschreven resultaten.

Plasmatherapie resistente aHUS (1 studie: C08-002A/B)

De mediane behandelduur met eculizumab bedroeg ongeveer 100 weken (spreiding 2 tot 145 weken).

Mortaliteit

20 Tijdens de follow up lijken er geen patiënten overleden. Echter hiervan zijn wij niet helemaal zeker omdat op het moment van data cut off na twee jaar er maar gegevens van vijf patiënten beschikbaar zijn.¹⁶ In de PICO is opgenomen dat wij een follow up van één jaar voldoende achten. Om die reden hebben wij gekeken of er in

25 de periode tussen één en twee jaar meer zekerheid bestaat over de resultaten op mortaliteit. Uit Licht et al. (2015) blijkt dat 13 patiënten in de extensiestudie zijn opgenomen en dat na 72 weken cut off er gegevens bekend zijn van alle 13 patiënten. Oftewel bij een cut off van 72 weken waren in ieder geval nog 13 van de 13 in de extensiestudie opgenomen patiënten nog in leven. De overige vier

30 patiënten zijn gestopt met de behandeling.

Gegevens over het natuurlijk beloop van deze ziekte verschillen enigszins per publicatie maar ook per mutatie. Het risico om te overlijden in de acute fase van aHUS is ongeveer 25%.⁶ Probleem is dat we niet met zekerheid kunnen stellen of deze natuurlijk beloop gegevens één op één van toepassing zijn op deze

35 onderzoekspopulatie. Omdat dit een groep patiënten betreft waarbij de ziekte actief is en niet onder controle komt door plasmaferese (zoals bij deze studie het geval) is onze veronderstelling dat risico om in de acute fase te komen overlijden rond die 25% ligt.

40

Wij hebben het 95% betrouwbaarheidsinterval berekend indien na twee jaar geen van de patiënten zijn overleden (0/17, uitgaande van het geval dat de 4 patiënten die zijn gestopt met eculizumab nog leven). Het betrouwbaarheidsinterval is in dat geval 0 - 0,2292. Indien in de eerste twee jaar geen van de eculizumab-patiënten is overleden kunnen we voorzichtig concluderen dat eculizumab een effect heeft op overleving. Afhankelijk van waar in het betrouwbaarheidsinterval het effect zich bevindt, is dit effect klinisch relevant ten opzichte van het natuurlijk beloop. In het meest ongunstige geval zijn bij een ITT analyse na 72 weken 4 van de 17 patiënten (24%) overleden. In dat geval is het betrouwbaarheidsinterval 0,0782 - 0,5024. In dat geval is het natuurlijk beloop (25%) vergelijkbaar met het gevonden effect en kan niet gesteld worden dat eculizumab effectiever is dan de standaardbehandeling. Omdat patiënten die stopten met eculizumab gedurende acht weken werden gevolgd en deze patiënten niet tijdens deze periode zijn overleden, kan er vanuit worden gegaan dat deze patiënten niet door het gebruik van eculizumab zijn overleden. Uitgaande van een PP analyse zijn na 72 weken geen van de 13 patiënten overleden (95% betrouwbaarheidsinterval 0-0.2834). Ook in dit geval kunnen we voorzichtig concluderen dat eculizumab een effect heeft op overleving.

Om die reden komen we tot de conclusie dat eculizumab mogelijk een klinisch relevant effect heeft op mortaliteit. Door het beperkt aantal patiënten en het feit dat er geen vergelijkende studie heeft plaatsgevonden en onduidelijk is of de natuurlijk beloop gegevens één op één van toepassing zijn, is dit effect zeer onzeker. In termen van GRADE is er sprake van bewijs van zeer lage kwaliteit (zie bijlage 5a en 5b). Er bestaat vanwege genoemde beperkingen zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte op mortaliteit.

Aantal TMA interventies per dag

Het aantal TMA interventies per dag (PE/PI, nierdialyse) verbeterde van een mediaan van 0.88 (min; max: 0.04; 1.59) episodes/patiënt/dag naar 0 (0.00-0.31) episodes/patiënt/dag na 26 weken ($p < 0.001$, $n = 15$). Dit effect bleef bij een mediane follow up van twee jaar behouden.^{13,15} Vier van de vijf patiënten die dialyse nodig hadden bij opname in het onderzoek, konden dialyse stopzetten tijdens de duur van de behandeling met eculizumab en één patiënt had nieuwe dialyse nodig tijdens de eerste 26 weken (patiënt heeft niet deelgenomen aan de extensiestudie).¹³ Na 444 dagen is bij nog één patiënt dialyse gestart. Deze patiënt is gestopt met het onderzoek.¹⁶

Bij zowel het aantal TMA interventies per dag als het aantal patiënten dat nierdialyse nodig had is het van belang ook hier te vermelden na bij de data cut off van twee jaar slechts gegevens van vijf patiënten beschikbaar zijn. Zoals bij risk of bias al vermeld is niet duidelijk hoe is omgegaan met de resultaten van de patiënten die zijn uitgevallen.

Het effect van eculizumab op het aantal TMA interventies per dag achten wij klinisch relevant omdat patiënten in plaats van bijna dagelijks een TMA interventie in het ziekenhuis nodig te hebben door gebruik van eculizumab geen TMA interventie meer nodig hebben (behalve eculizumab één keer per twee weken, maar dat kan inmiddels ook in de thuissituatie). Ook als we uitgaan van een effectgrootte van 0,31 (maximum van de range) zijn we van mening dat dit een klinisch relevant effect betreft, omdat patiënten in plaats van bijna dagelijks naar het ziekenhuis nog maar twee dagen per week naar het ziekenhuis hoeven voor een TMA interventie. Echter, door de reeds genoemde beperkingen hebben wij zeer weinig vertrouwen in de schatting van het gemeten effect. Dit bewijs is dan ook van zeer lage kwaliteit (zie GRADE tabel in bijlage 5a).

Nierfunctie

Na 26 weken werd op de uitkomstmaat eGFR een statistisch significante verandering ten opzichte van baseline van 33 ml/min/1,73 m² (sd 33 en p=0.0018) na 26 weken en 37 ml/min/1,73 m² na een mediane behandelduur van twee jaar (sd 30, p=0.0062). Uit de publicatie van Licht et al. (2015) concluderen we dat er op het moment van data cut off na twee jaar nog van 9 patiënten gegevens beschikbaar zijn. Uit figuur 5 van deze publicatie is te halen dat na 88 weken er eGFR-data bekend is van 12 van de 13 patiënten die de extensiestudie zijn ingegaan. De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline bedraagt dan ongeveer 35 ml/min/1.73m². Tijdens de studieperiode van twee jaar hebben 12 van de 17 patiënten (71%, 95% CI 44;90)) een verbetering van ten minste één stadium op de Chronic Kidney Disease (CKD) laten zien.¹⁶ Kijkend naar de gemiddelde verandering in eGFR kan geconcludeerd worden dat de verwachting is dat dit effect in ieder geval gedurende 88 weken behouden is gebleven.

Het natuurlijk beloop laat zien dat ongeveer de helft van de patiënten uiteindelijk eindstadium nierfalen bereiken waarbij afhankelijk van de mutatie 40% van de patiënten in het eerste jaar. Het merendeel van de onderzochte patiënten laat in plaats van een achteruitgang een aanzienlijke vooruitgang zien in nierfunctie tijdens behandeling met eculizumab. De grootte van dit effect achten wij klinisch relevant. Een beperking bij deze resultaten is wel dat na 88 weken van 5 van de 17 patiënten geen data beschikbaar is.

Dit bewijs, dat eculizumab leidt tot een significante en klinisch relevante verbetering van de nierfunctie, is vanwege de eerder genoemde beperkingen van zeer lage kwaliteit (zie GRADE tabel in bijlage 5a). Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte op de nierfunctie.

Kwaliteit van leven

De gemiddelde verandering op de EQ5D ten opzichte van baseline was na 26 weken 0.32 (95% CI 0.24-0.39) (p<0.001) en na 64 weken 0.30 (95% CI 0.25-0.35) (p<0.001).¹⁵ Dit effect bleef behouden gedurende de twee jaar studieperiode. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er bij 80 weken studie kwaliteit van leven gegevens bekend waren van 11 patiënten (van de 13 uit de extensiestudie) en bij 104 weken van 8 patiënten (van de 13).¹⁶ Twaalf van de 17 patiënten (71%) bereikten na 26 weken behandelen een minimal important difference (MID) van 0.06 op de EQ5D, na een follow up van 64 weken was dit het geval bij 13 van de 15 (87%).¹⁵ Het is vreemd dat onder andere Legendre et al. (2013) spreken van 15 patiënten bij een follow up van 64 weken, aangezien er maar 13 patiënten deelnamen aan de extensiestudie. Uit figuur 6 van Licht et al. (2015) is te halen dat er na een mediane behandelduur van 64 weken slechts kwaliteit van leven gegevens beschikbaar zijn van 9 patiënten. Wij krijgen de indruk dat er bij 13 van de 15 patiënten op enig moment gedurende de 64 weken sprake was van een klinisch relevante verbetering groter dan 0.06, maar dat niet gesteld kan worden dat na een mediane behandelduur van 64 weken dit het geval was.

Doordat na ruim één jaar het gevonden effect op kwaliteit van leven zo groot is (zelfs de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval ligt zeer hoog) bij in ieder geval 11 van de 17 patiënten concluderen we dat er sprake is van een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. Omdat er geen vergelijkende studie heeft plaatsgevonden, er van een deel van de patiënten gegevens ontbreken en er geen kwaliteit van leven gegevens beschikbaar zijn over het natuurlijk beloop kunnen er geen harde conclusies getrokken worden. Gezien de ernst van de aandoening en het aantal patiënten dat komt te overlijden, eindstadium nierfalen bereikt of afhankelijk is van plasmatherapie is eerder een afname in kwaliteit van

leven te verwachten dan een toename.

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat eculizumab leidt tot een significante en klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven bij plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten (zie GRADE tabel in bijlage 5a). Er bestaat vanwege eerder genoemde beperkingen zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte van eculizumab op de kwaliteit van leven.

Plasmatherapie sensitieve aHUS (1 studie: C08-003A/B)

De mediane behandelduur met eculizumab bedroeg ongeveer 114 weken (spreiding 26 tot 129 weken).

Mortaliteit

Tijdens de mediane behandelduur van 114 weken is er één patiënt overleden aan een darmbloeding. Bij een mediane behandelduur van 92 weken zijn er kwaliteit van leven gegevens bekend van 18 van de 20 patiënten. Dit betekent dat er op dat moment in ieder geval nog 18 van de 20 patiënten in leven waren. Uitgaande dat slechts 1 van de 20 patiënten (5%) is overleden tijdens de mediane behandelduur van 114 weken, zou het 95% betrouwbaarheidsinterval 0.0026-0.2694 zijn. Omdat één patiënt niet heeft deelgenomen aan de extensiestudie, zou er ook sprake kunnen zijn van twee overleden patiënten (ITT, 10%). In dat geval bedraagt het 95% betrouwbaarheidsinterval 0.0175-0.3313.

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat het risico om te overlijden bij de standaardbehandeling inclusief plasmatherapie 30% is. Dit betreft niet het overlijden in de acute fase, maar er is niet aangegeven of dit het risico op overlijden binnen twee jaar of bijvoorbeeld vijf jaar betreft. Daarnaast is niet duidelijk of bij deze patiëntengroep plasmatherapie tot stabilisatie van de TMA progressie heeft geleid. Hier speelt dus ook het probleem dat we niet met zekerheid kunnen stellen of dit natuurlijk beloop één op één van toepassing zijn op deze onderzoekspopulatie. Uitgaande van een overlijdensrisico van 30% en kijkend naar het percentage patiënten dat is overleden (5-10%) en de betrouwbaarheidsintervallen heeft eculizumab mogelijk een effect op mortaliteit bij de plasmasensitieve aHUS patiënten. Echter er bestaat veel onzekerheid over het gevonden effect.

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat eculizumab bij patiënten met aHUS die stabiel zijn door toepassing van plasmatherapie mogelijk leidt tot een afname van de mortaliteit (zie GRADE tabel in bijlage 5b). Er bestaat vanwege genoemde beperkingen zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte op mortaliteit.

Aantal TMA interventies per dag

Het aantal TMA interventies per dag verbeterde van een mediaan van 0.23 (min; max: 0.05; 1.09) episodes/patiënt/dag naar mediaan 0 episodes/patiënt/dag na 26 weken ($p < 0.001$). Dit effect werd over een studieperiode van twee jaar behouden ($p < 0.0001$). Opvallend is dat in geen van de publicaties de range of betrouwbaarheidsintervallen zijn weergegeven. Voor de start van het onderzoek waren twee patiënten afhankelijk van dialyse. Bij de cut off na twee jaar was één patiënt nog steeds afhankelijk van dialyse, de andere patiënt had een niertransplantatie ondergaan op dag 217. Tijdens de studieperiode van twee jaar was er één nieuwe patiënt die dialyse nodig had (dag 695) tijdens ziekenhuisopname vanwege een darmbloeding en overleed als gevolg van deze complicatie. Wij achten het een klinisch relevante verbetering wanneer patiënten in plaats van één tot twee keer per week een interventie in het ziekenhuis (plasmaferese of dialyse) nodig hebben door gebruik van eculizumab geen

interventie meer nodig hebben. Echter, doordat niet duidelijk is wat de range is, zijn we van mening dat eculizumab mogelijk een effect heeft op het aantal TMA interventies.

5 Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat eculizumab patiënten met plasmatherapie sensitieve aHUS mogelijk leidt tot een klinisch relevante verbetering van het aantal TMA interventies (zie GRADE tabel in bijlage 5b). Er bestaat vanwege genoemde beperkingen zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte.

10 Nierfunctie

Na 26 weken werd op de uitkomstmaat eGFR een gemiddelde verandering van 6 ml/min/1,73 m² gevonden (sd 6) (p=0.0003), 7 ml/min/1,73 m² (sd 10) na een jaar (p=0.0057) en na een behandelduur van twee jaar was de gemiddelde verandering 8 ml/min/1,73 m² (sd 17).¹⁶ In vergelijking met baseline is het verschil na twee jaar niet statistisch significant (p=0.0959). Tijdens de mediane behandelduur van twee jaar werd bij 12 van de 20 patiënten (60%, 95% CI 36;81)) een verbetering van ten minste één stadium op de Chronic Kidney Disease (CKD) gevonden.

20 Uit onderzoeken naar de effectiviteit van plasmatherapie bij aHUS patiënten met een CFH mutatie blijkt dat 22% van de patiënten eindstadium nierfalen bereikt en 30% lijdt aan chronisch nierfalen. Op de lange termijn was 78% overleden of had eindstadium nierfalen bereikt. Er werd niet aangegeven wat deze lange termijn was. Bij aHUS-patiënten met een MCP mutatie is er sprake van eindstadium nierfalen bij 15-30% van de patiënten. Bij volwassenen ligt dit percentage hoger in het eerste jaar. De helft van de patiënten met de C3 of CFB mutatie bereikt eindstadium nierfalen in het eerste jaar.⁸

30 Van de 20 patiënten laten na 62 weken twee patiënten een achteruitgang in nierfunctie zien (-7 en -5 ml/min/1,73 m²).¹⁵ Er kan geconcludeerd worden dat 90% van de patiënten vooruit gaat of gelijk blijft. Er is weliswaar in vergelijking met baseline geen sprake van een statistisch significant effect. Echter, gegevens over het natuurlijk beloop laten eerder een achteruitgang dan een vooruitgang zien. Gezien het beloop tijdens de standaardbehandeling achten we het gevonden effect klinisch relevant. Echter, dit bewijs is van zeer lage kwaliteit (GRADE tabel in bijlage 5b). Er bestaat gezien de genoemde beperkingen grote onzekerheid over de schatting van deze effectgrootte.

35 Kwaliteit van leven

40 De gemiddelde verandering op de EQ5D ten opzichte van baseline was na 26 weken 0.10 (95% CI 0.05-0.15) (p<0.001) en na 62 weken 0.13 (95% CI 0.08-0.18) (p<0.001).¹⁵ Dit effect bleef behouden bij een studieperiode van 104 weken (p≤0.001).¹⁶ Acht van de 20 patiënten (40%) bereikten een minimal important difference (MID) van 0.06 op de EQ5D bij zowel een follow up van 26 weken als na een mediane behandelduur van 62 weken. De kwaliteit van leven gegevens zijn tot 45 een studieperiode van 92 weken beschikbaar van 18 van de 20 patiënten (waarvan één patiënt is overleden), bij een studieperiode van 104 weken zijn dit 15 patiënten. Het absolute verschil op de EQ5d is aanzienlijk kleiner dan bij de plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten, maar gemiddeld genomen wel klinisch relevant.

50 Omdat er geen vergelijkende studie heeft plaatsgevonden en er geen kwaliteit van leven gegevens beschikbaar zijn over het natuurlijk beloop kunnen er geen harde conclusies getrokken worden. Gezien de ernst van de aandoening en het aantal patiënten dat overlijdt of eindstadium nierfalen bereikt is eerder een afname in kwaliteit van leven te verwachten dan een toename. Gezien de gevonden 55 significante en klinische relevante toename in kwaliteit van leven in vergelijking met

baseline zijn wij van mening dat er sprake lijkt van een positief effect op kwaliteit van leven. Echter vanwege de eerder genoemde beperkingen is dit bewijs van zeer lage kwaliteit (zie GRADE tabel in bijlage 5b). Er bestaat dan ook zeer grote onzekerheid over de schatting van de effectgrootte van eculizumab op kwaliteit van leven.

Ondersteunende studies

C10-004

C10-004 was een niet gecontroleerde open label multicenter onderzoek waarbij volwassen aHUS-patiënten werden behandeld met eculizumab voor een periode van 26 weken, waarbij patiënten konden deelnemen aan een 26 weken extensiestudie. In dit aHUS-onderzoek werden 41 patiënten opgenomen die verschijnselen hadden van TMA. Inclusiecriteria waren: bloedplaatjes < ondergrens van normaal, bewijs van hemolyse (zoals een stijging van LDH in serum, een serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse). De mediane leeftijd was 35 jaar (spreiding: 18-80 jaar) en 51% van de patiënten had een geïdentificeerde mutatie. In totaal ontvingen 35 patiënten plasmatherapie voor de start met eculizumab (de mediane PE/PI intensiteit voor de start met eculizumab was 0,5 behandelingen per dag¹⁷). In dit onderzoek zijn meerdere uitkomstmaten (werkzaamheid) meegenomen, maar alleen de resultaten over nierfunctie zijn relevant voor deze beoordeling. Totaal volbrachten 38 (93%) de eerste studieperiode van 26 weken. Slechts 21 patiënten (51%) continueerde de behandeling tijdens de extensiestudie. Bij 73% was sprake van een eerste manifestatie van aHUS. Gemiddeld aantal bloedplaatjes was 119.1×10^9 (SD 66.1 x 109) en gemiddelde LDH niveau was 492.9 u/l (SD 500.9 u/l). Voor de start met eculizumab waren 24 patiënten afhankelijk van dialyse (59%) en 80% leed aan CKD stadium 4 of 5.¹⁷ Van de 24 patiënten die bij baseline dialyse nodig hadden konden er 20 patiënten tijdens de eerste 26 weken met eculizumab de dialyse stopzetten. Voor de start met eculizumab was het aantal TMA interventies per dag 0.63 (spreiding: 0;1.38). Na 26 weken was het aantal TMA interventies per dag 0 (spreiding: 0;0.58). Na de mediane follow up (range 15-126 weken) bereikten 25 van de 41 patiënten (61%) een verbetering in eGFR van ≥ 15 ml/min/1,73m² ten opzichte van baseline.¹³ De resultaten van deze studie zijn opgenomen in bijlage 6.

C10-003

C10-003 was een niet gecontroleerde open label multicenter onderzoek waarbij n pediatrische en adolescente patiënten (in de leeftijd van 5 maanden tot 17 jaar) aHUS-patiënten werden behandeld met eculizumab voor een periode van 26 weken (n=22), waarna gekozen kon worden de behandeling voort te zetten. In dit onderzoek moesten deelnemende patiënten een aantal bloedplaatjes hebben onder de ondergrens van normaal, bewijs van hemolyse, zoals een stijging van LDH in serum boven de bovengrens van normaal). De mediane leeftijd van de patiënten was 6,5 jaar (spreiding: 5 maanden tot 17 jaar). In totaal kregen 10 patiënten plasmatherapie voor de start met eculizumab. Bij de start van het onderzoek was het mediane aantal bloedplaatjes 91 (min; max, 19;146) en bedroeg het mediane LDH niveau 1244 e/l (min; max: 282; 7164). De nierfunctie uitgedrukt in eGFR bedroeg 22 ml/min/1,73m² (min; max: 10-105). De nierfunctie, zoals gemeten met mediane eGFR, verbeterde tijdens behandeling met eculizumab. De mediane verandering in nierfunctie bedroeg 58 ml/min/m² (spreiding 0-146). Negentien van de 22 patiënten (86%) bereikten een verbetering van de eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² en 17 van de 22 patiënten liet een verbetering groter dan één stadium op de CKD zien. Negen van de 11 patiënten die dialyse nodig hadden bij opname in het onderzoek konden dialyse stopzetten tijdens behandeling met eculizumab. Na een mediane follow up van 55 weken (1 dag tot 107 weken) werden deze effecten behouden of werd nog een verbetering gevonden ten opzichte van 26

weken. De resultaten van deze studie zijn opgenomen in bijlage 6.

3.3.2 *Discussie*

In deze beoordeling is gekeken naar de gunstige effecten van eculizumab bij patiënten met aHUS. Hierbij hebben we een opsplitsing gemaakt naar aHUS-patiënten waarbij plasmatherapie niet (voldoende) effectief blijkt te zijn (plasmatherapie-resistente aHUS) en patiënten waarbij aHUS effectief behandeld wordt met plasmaferese (plasmatherapie-sensitieve aHUS). Er zijn twee niet vergelijkende pre-post studies (fase II; respectievelijk C08-002A/B en C08-003A/B) beschikbaar die dit effect van eculizumab op klinische relevante eindpunten prospectief hebben onderzocht. In totaal zijn 37 patiënten geïnccludeerd. Daarnaast zijn er gegevens beschikbaar uit een prospectief onderzoek bij 41 volwassen aHUS-patiënten (behandelduur 26 weken) en 22 kinderen.

Idealiter hadden wij graag een RCT gezien of in ieder geval studies met een groter aantal proefpersonen. Alleen in Nederland zijn er al ongeveer 100 aHUS-patiënten waardoor een grotere onderzoekspopulatie, ondanks dat sprake is van een zeldzame ziekte, haalbaar was geweest. Een andere beperking van de beschikbare data is dat er in geval van C08-002A/B uiteindelijk maar van 5 patiënten gegevens en in geval van C08-003A/B van 16 patiënten data beschikbaar zijn bij de data cut off na twee jaar. Dit maakt naast dat de kwaliteit van bewijs al zeer laag is vanwege gebrek aan vergelijkende gerandomiseerde studies en het beperkt aantal geïnccludeerde patiënten het vertrouwen in het gevonden effect na twee jaar nog lager.

Inmiddels heeft de interventie een zodanige reputatie dat onze verwachting is dat patiënten en behandelaars niet mee willen werken aan randomisatie en de kans klein is dat de studie door de METC wordt goedgekeurd. Aanvullend bewijs op basis van vergelijkende studies is dan ook niet te verwachten. De zeldzaamheid van de aandoening, de ernst van de ziekte (rug tegen de muur situatie), het feit dat eculizumab reeds voor een andere indicatie (PNH) positief is beoordeeld en er sprake is van een plausibel pathofysiologisch werkingsmechanisme zijn argumenten om met lager niveau van bewijs genoeg te nemen.

3.3.3 *Conclusie gunstige effecten*

Uit twee niet vergelijkende pre-post studies (C08-002A/B en C08-003A/B) komt naar voren dat eculizumab na een mediane follow up van twee jaar effectiever lijkt dan de standaardbehandeling. De korte termijnresultaten van twee andere pre-post studies (C10-004 en C10-003) ondersteunen deze gevonden effecten. Echter door beperkingen in de studieopzet en de zeer lage aantallen patiënten is het vertrouwen hierin zeer laag.

3.4 **Ongunstige effecten**

3.4.1 *Evidentie*

De meest frequente bijwerking van eculizumab (PNH en aHUS (totaal 302 patiënten)) is hoofdpijn (komt meestal in de initiële fase voor), en de meest ernstige bijwerking is meningokokkensepsis. Als gevolg van zijn werkingsmechanisme verhoogt Soliris de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfectie. Om het risico te verminderen, moeten alle patiënten ten minste twee weken voor toediening van eculizumab worden gevaccineerd. In klinische onderzoeken naar aHUS zijn gevallen van complicaties als gevolg van TMA gemeld bij het overslaan of uitstellen van een dosis eculizumab. Bij aHUS-patiënten komt het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten en adolescenten overeen met wat is waargenomen bij volwassenen.¹³

Uit de resultaten van de C08-002A/B en C08-003A/B komt naar voren dat hypertensie, infectie van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en diarree de meest voorkomende bijwerkingen waren (respectievelijk 35, 35, 30 en 32%) en waren allen mild tot matig van ernst.¹⁸ De bijwerkingen werden tijdens de periode 26 weken tot twee jaar minder vaak gerapporteerd.¹⁶ In beide onderzoeken werden geen gevallen met meningokokkeninfecties gevonden. Er werden geen nieuwe bijwerkingen gerapporteerd na de eerste 26 behandelweken. Het veiligheidsprofiel dat in deze studies gevonden is komt grotendeels overeen met het veiligheidsprofiel dat is gevonden bij PNH patiënten, waarbij inmiddels sprake is van een behandeltermijn van acht jaar.

Tabel 2: Ongunstige effecten van eculizumab vergeleken met placebo bij patiënten met aHUS¹⁸

<i>eculizumab</i>	
meest frequent	hypertensie, infectie van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en diarree
ernstig	

3.4.2

Conclusie

Hypertensie, infectie van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en diarree zijn de meest voorkomende bijwerkingen die gerapporteerd zijn in de studies bij aHUS. Deze bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Het veiligheidsprofiel van eculizumab voor aHUS komt grotendeels overeen met het veiligheidsprofiel eculizumab bij behandeling van PNH patiënten.

3.5

Eindconclusie therapeutische waarde

In beginsel leidt bewijs van zeer lage kwaliteit op cruciale uitkomstmaten tot een negatief standpunt, omdat de betrouwbaarheid van de resultaten uiterst gering is. Echter, in dit geval hebben we besloten hiervan af te wijken om de volgende redenen. In geval van de plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten, is er geen andere behandeloptie beschikbaar, lijken de effecten van eculizumab op cruciale (harde klinische) uitkomstmaten mortaliteit, aantal TMA interventies, nierfunctie en kwaliteit van leven allen groot en klinisch relevant. Ondanks dat we zeer weinig vertrouwen hebben in de schatting van de effectgrootte, hebben we, doordat alle uitkomstmaten grote positieve effecten laten zien, voldoende vertrouwen dat eculizumab leidt tot een positief effect in vergelijking met de standaardbehandeling. We weten echter niet hoe groot dit effect precies is. Ook de korte termijn resultaten van de C10-004 en de C10-003 studies laten vergelijkbare effecten zien. Daarnaast speelt bij deze afweging mee dat het een ernstige zeldzame aandoening betreft, er sprake is van een plausibel pathofysiologisch werkingsmechanisme, de werkzaamheid (uitkomstmaten als bloedplaatjes normalisatie en hematologische normalisatie) bij aHUS-patiënten is aangetoond en het feit dat eculizumab veilig en effectief is gebleken bij PNH-patiënten (acht jaar ervaring). Alles afwegende komt het Zorginstituut tot de conclusie dat eculizumab bij plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

De effecten zijn duidelijk minder groot voor de aHUS-patiënten die wel voldoende baat hebben bij plasmatherapie. De EMA concludeert in de EPAR dat eculizumab bij deze groep patiënten geen opvallende resultaten laat zien op basis van de gegevens na 26 weken. Met de update van gegevens tot 62 weken twijfelt de EMA niet langer of het gevonden klinisch relevante effect (normalisatie bloedplaatjes, behoud bloedplaatjes niveau en TMA voorvalvrije status) behouden blijft. Om die reden

5 beschouwt de EMA eculizumab als een alternatieve behandeling voor plasmaferese, met mogelijk een groter effect op nierfunctie. Wij zijn van mening dat ook bij deze patiëntengroep grotendeels dezelfde argumenten om met een lager niveau van evidence
10 voldoende te nemen van toepassing zijn, behalve dat er bij deze groep wel sprake is van een alternatieve behandeling. Bij deze groep zijn de effecten van eculizumab weliswaar op alle uitkomstmaten positief, maar minder groot dan bij plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten. Om die reden zijn we er minder zeker van dat de gevonden effecten ook gevonden worden in een kwalitatief beter
15 onderzoek en zijn we er ook minder zeker van dat de gevonden effecten klinisch relevant zijn. Wij zijn het daarom eens met de EMA dat eculizumab bij plasmatherapie-sensitieve patiënten een alternatief is voor plasmaferese. Mede doordat er sprake is van een plausibel pathofysiologisch werkingsmechanisme, de werkzaamheid (uitkomstmaten als bloedplaatjes normalisatie en hematologische normalisatie) is aangetoond en alle resultaten richting een positief effect wijzen (ook de resultaten van de C10-003 en C10-004), concludeert het Zorginstituut dat er mogelijk sprake is van een therapeutisch meerwaarde ten opzichte van de
20 standaardbehandeling bij plasmatherapie-sensitieve aHUS-patiënten.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

5 Het Zorginstituut concludeert dat eculizumab een therapeutische meerwaarde kent ten opzichte van de standaardbehandeling en voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk bij aHUS-patiënten waarbij plasmatherapie niet (voldoende) effectief is gebleken (plasmatherapie resistente aHUS-patiënten). Omdat er grote onzekerheid bestaat over de grootte van het effect van eculizumab zal het Zorginstituut, op het moment dat de minister besluit dat eculizumab voor deze indicatie opgenomen blijft in de basisverzekering, een weesgeneesmiddelen-arrangement afsluiten met de beroepsgroep. Hierin legt het Zorginstituut de afspraken vast over de te hanteren start- stopcriteria, indicatiecommissie en jaarlijkse verslaglegging van de effecten en ervaringen. Het Zorginstituut vertrouwt erop dat de internationale expertisecentra gegevens verzamelen (bijvoorbeeld door middel van een register) zodat de lange termijn effecten van eculizumab bij een grotere groep patiënten onderzocht kunnen worden.

15 Het Zorginstituut deelt de conclusie van de EMA dat eculizumab een alternatief is bij plasmatherapie sensitieve aHUS-patiënten. Eculizumab lijkt een therapeutische meerwaarde te hebben ten opzichte van de standaardbehandeling. Echter de effecten bij deze groep patiënten zijn wel minder groot. Ook hiervoor geldt dat er grote onzekerheid bestaat over de grootte van de gunstige effecten. Als de minister beslist eculizumab voor deze indicatie te blijven vergoeden vanuit de basisverzekering, neemt het Zorginstituut deze groep patiënten mee bij het afsluiten van het weesgeneesmiddelen-arrangement met de beroepsgroep.

25

5 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies n.v.t.

- 5 **5.2 Nieuw advies**
Er zijn aanwijzingen dat eculizumab een klinisch relevant effect heeft op overleving, nierfunctie, aantal TMA-interventies en kwaliteit van leven bij aHUS-patiënten waarbij plasmatherapie (onvoldoende) effectief is gebleken.
- 10 Bij aHUS-patiënten die plasmatherapie resistent zijn, is eculizumab de eerst aangewezen behandeling. Echter, bij de aHUS-patiënten die plasmatherapie sensitief zijn, zijn de gevonden effecten kleiner, doordat er veel onzekerheid bestaat over de gevonden resultaten en er voor deze patiënten wel een alternatieve behandeling bestaat, is eculizumab bij deze groep van aHUS-patiënten een effectief alternatief voor plasmatherapie, overeenkomstig de conclusie van de EMA.
- 15 Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over de baten/risico-balans van gebruik bij kinderen en tijdens de zwangerschap.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde 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
C08-002A/B	Prospectief, open label, single arm, multicenter, 26 weken + extensie (mediaan 64 weken, range 2 tot 90)), ITT	17 (16 volwassenen en 1 adolescent) 13 patiënten in extensie (76%)	- volw + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - vroege stadium aHUS met bewijs van ernstige TMA met acute verslechtering nierfunctie. - pas gediagnosticeerd met aHUS of die een terugval ervaren of in geval van herhaling ziekte na transplantatie - PT resistent - zie voetnoot# - een bloedplaatjestelling van $\leq 150 \times 109/l$, ondanks PF/PI, en LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrens.	Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken. Vergelijking met baseline Patiënten mochten geen PT ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.	Primair: - verandering aantal bloedplaatjes - normalisatie bloedplaatjes - hematologische normalisatie (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie) Secundair: - TMA intervention rate - TMA voorvalvrije status - kwaliteit van leven - nierfunctie - hemoglobine - complete TMA respons - veiligheid	hoog

C08-003A/B	Prospectief, open label single arm, ITT, 26 weken + extensie (mediaan 62 weken, range 26 tot 74), ITT	20 (15 volw en 5 adolescenten) 19 patiënten in extensie (95%)	- volw + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - chronische stadium aHUS met ogenschijnlijke controle van TMA door gebruik PT. - aanhoudend aangetaste nierfunctie - PT: ≥ 1 PT per 2 weken en niet meer dan 3 PT's/week voor ten minste 8 weken voor de eerste dosis eculizumab. - geen duidelijk bewijs van klinische manifestaties van TMA	Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken. Vergelijking met baseline Patiënten mochten geen PT ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.	Primair: - TMA voorvalvrije status - aantal patiënten dat hematologische normalisatie bereikten (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie)* Secundair: - TMA intervention rate - vermindering van TMA - kwaliteit van leven - nierfunctie - hemoglobine niveau - LDH respons - complete TMA respons* - veiligheid	hoog
C10-004	Prospectief, open label single arm, multicenter	41	Volwassen patiënten, bloedplaatjes < ondergrens van normaal, bewijs van hemolyse (zoals een stijging van LDH in serum, een serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse).	Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken.	- bloedplaatjes - hematologische normalisatie - complete TMA respons - TMA voorvalvrije status - aantal TMA interventies - verbetering nierfunctie >15 ml/min/1,73 m²	Hoog
C10-003	Prospectief, open label single arm, multicenter	22	Pediatrische en adolescente patiënten	Afhankelijk van het gewicht	- toename aantal bloedplaatjes - bloedplaatjes normalisatie - hematologische normalisatie - complete TMA respons - verbetering nierfunctie >15 ml/min/1,73 m²	Hoog

vertoonden een afname in het aantal bloedplaatjes ondanks ten minste 4 PT's in één week voor screening. Op moment van screening was het aantal bloedplaatjes $<150 \times 10^9/L$ en ten minste 25% lager dan het gemiddelde van drie bloedplaatjes tellingen verkregen tijdens de meest recente TMA remissie en ten minste 1 maand minstens een maand uit elkaar tijdens die remissie voorafgaand aan screening. Als historische tellingen niet beschikbaar waren, diende het aantal bloedplaatjes aan het begin van de huidige aHUS exacerbatie $\leq 75 \times 10^9/l$ en de bloedplaatjes telling op moment van screening $\leq 100 \times 10^9/l$ ondanks PT behandeling van ten minste 4PT's in de week voor de screening.

* deze uitkomstmaat is opgelegd door de EMA. Op het moment dat de primaire uitkomstmaat TMA voorvalvrije fase statistisch significant was in vergelijking met baseline, werd een aanvullende primaire uitkomstmaat geëvalueerd, namelijk hematologische normalisatie.

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Noris et al., 2014	Geen onderzoek naar de effectiviteit van eculizumab bij aHUS. ^f
Nayer et al., 2016	Review
Campistol et al.,	Verslag consensus conferentie in Barcelona
Zuber et al., 2012	Beschrijving 28 case studies
Pickering et al., 2011	Review
Taylor et al., 2010	Guideline Engeland 2010
C09-001r	Retrospectief

^f We studied 44 aHUS patients and their relatives to (1) test new assays of complement activation, (2) verify whether such abnormality occurs also in unaffected mutation carriers, and (3) search for a tool for eculizumab titration.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG		Samenvatting van de productkenmerken eculizumab
EMA / CBG		European Public Assessment Report (EPAR) eculizumab

Bijlage 4: Patiëntenstroom

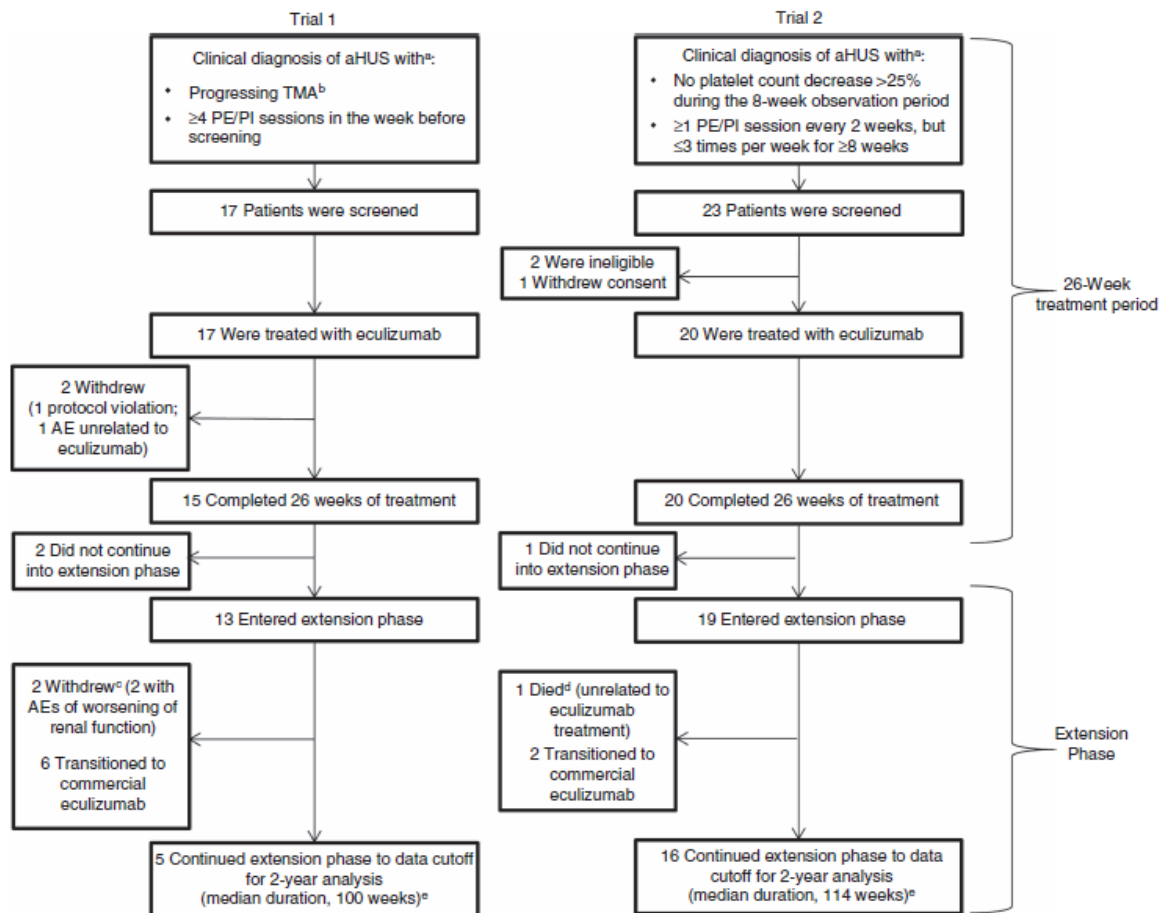


Figure 1 | Patient disposition in trial 1 and trial 2. ^aAdditional inclusion and exclusion criteria were reported previously.²¹ ^bMeasured by low platelet count ($<150 \times 10^9/l$) and a decrease of at least 25% lower than the average of three measures before the most recent TMA complication. ^cBoth patients who withdrew during the extension study had a history of kidney transplant, poor renal function, and CKD at the start of eculizumab treatment. These patients discontinued from the study after 67 and 82 weeks of treatment because of worsening of severe CKD due to aHUS before eculizumab initiation. ^dThe patient was hospitalized for pyrexia; while hospitalized, the patient experienced intestinal hemorrhage (distal ileum), which was considered a severe adverse event unrelated to eculizumab. The exact cause of the intestinal hemorrhage remains unknown. The patient died 37 days after admission. ^ePatients may have had greater than 104 weeks of data at the time of the cutoff. AE, adverse event; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CKD, chronic kidney disease; PE/PI, plasma exchange/plasma infusion; TMA, thrombotic microangiopathy.

Bijlage 5a: GRADE tabel plasmatherapie resistente aHUS patiënten

Question: Should eculizumab compared with usual care be used for plasmatherapy-resistant aHUS patients

Number of patients: 17 started the 26 week eculizumab study. 13 patients entered the extension study after 26 weeks. During the extension study two withdrew and six transitioned to commercial eculizumab.

Follow up: median 100 weeks, range 2-145 weeks

Quality assessment							Nº of patients		Results		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ecuzumab during extension	At start	Ecuzumab	Standard care		
Mortaliteit												
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,5}	serious ^{6,14}	none	11	17	0/17 (0.0%, 95% CI 0-0.2292) 4/17 (24%, 95% CI 0.0782-0.5024) 0/13 (0.0%, 95% CI 0-0.2834)	25% 25% 25%	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Aantal interventies (afname aantal interventie voor start behandeling in vergelijking met de periode voor ecuzumab,, mediaan).												
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,8}	serious ^{6,7}	none	11	17	0.0 (min;max 0-0.31)	0.88 (min;max 0.04-1.59)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Nierfunctie eGFR uitgedrukt in ml/min/1.73m² in vergelijking met baseline, gemiddelde toename												
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,9}	serious ^{6,7,10}	none	9	17	37 (SD 30) ↑	↓	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Kwaliteit van leven gemeten met de EQ5D in vergelijking met baseline (follow up: median 64 weeks; 0.06 is een klinisch relevante verbetering)												

Quality assessment							No of patients		Results		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ecuzumab during extension	At start	Ecuzumab	Standard care		
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,11}	serious ^{6,7,10}	none	17	0	0.30 (95% CI 0.25-0.35)	↓	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval

1. Er bestaat enig risico op bias om uit de publicatie niet blijkt dat alle patiënten opeenvolgend geselecteerd zijn. Daarnaast is de beschrijving van de statistische analyse onvolledig. Het is niet duidelijk hoe is omgegaan met de resultaten van patiënten die vanwege het commercieel beschikbaar komen van ecuzumab niet langer deel uit maakten van de studie of om een andere reden zijn uitgevallen. Na twee jaar zijn gegevens gepubliceerd van 17 patiënten terwijl slechts 5 patiënten de data cutt off van twee jaar bereikten. Omdat we bij imprecision al downgraden voor het zeer beperkte aantal patiënten hebben we besloten hier niet nog een keer voor te downgraden bij risk of bias.
2. Omdat er maar 1 studie beschikbaar is, is er niet gedowngrade voor inconsistentie.
3. P: De onderzochte patiëntenpopulatie komt grotendeels overeen met de P uit de PICO. Alleen kinderen tot 12 jaar ontbreken, echter uit de onderzoeken bij jonge kinderen met aHUS blijkt dat er vergelijkbare resultaten gevonden worden. Om die reden hebben we niet gedowngrade voor indirectness. Een ander punt is dat niet duidelijk is of de resultaten van de onderzochte populatie één op één van toepassing zullen zijn voor de Nederlandse populatie. Te meer omdat onduidelijk is of patiënten opeenvolgend zijn geselecteerd (zie risk of bias). Op dit moment hebben we hiervoor nog niet gedowngrade.
4. We wilden een follow up van ten minste een jaar en er zijn gegevens beschikbaar over een periode van twee jaar. Weliswaar hebben niet alle 17 patiënten een behandelduur van twee jaar, maar omdat de mediane behandelduur 100 weken is, ligt de gemiddelde behandelduur boven een jaar. Om die reden hebben we niet gedowngrade voor indirectness.
5. Mortaliteit is een harde uitkomstmaat
6. Vanwege het kleine aantal patiënten dat is onderzocht hebben we één keer gedowngrade.
7. Omdat we van mening zijn dat het effect klinisch relevant is hebben we niet gedowngrade. Een nadere onderbouwing hiervan is opgenomen in het FT rapport.
8. Verandering van het aantal noodzakelijke interventies is een objectieve uitkomstmaat. Wij achten deze uitkomstmaat voldoende direct. We verwachten wel dat als deze uitkomstmaat een positief effect laat zien dit ook zichtbaar zou moeten zijn in de kwaliteit van leven, omdat plasmaferese en/of nierdialyse nogal een impact hebben op de kwaliteit van leven van patiënten.
9. Nierfunctie uitgedrukt in eGFR is weliswaar een geschatte maat voor het functioneren van de nieren. We vinden echter niet dat hiervoor een heel punt gedowngrade hoeft te worden.
10. Bij de cut off van 2 jaar zijn van aanzienlijk minder patiënten gegevens beschikbaar. Omdat bij meerdere metingen met een langere mediane follow up dan 60 weken van bijna alle patiënten uit de extensie studie data beschikbaar is en die vergelijkbaar is met het gevonden op 100 weken vonden we het te zwaar om hier een heel punt te downgraden.
11. Kwaliteit van leven is een subjectieve uitkomstmaat. In het onderzoek is de gevalideerde vragenlijst EQ5d gebruikt om de kwaliteit van leven in kaart te brengen. Om die reden hebben we niet gedowngrade.
12. Er is mogelijk sprake van een groot effect, echter doordat er zoveel onzekerheid is vanwege de beperkingen in de studieopzet, is dit effect te weinig onderbouwd. Daarnaast hebben we reeds gedowngrade en uitgangspunt is dat we dan in principe niet meer upgraden.
13. Er zijn geen dose response studies uitgevoerd, om die reden hebben we niet geupgrade (bovendien upgraden we in principe niet als we reeds gedowngrade hebben).
14. Omdat we niet zeker zijn dat de natuurlijk beloop gegevens toepasbaar zijn op deze selectie van patiënten en we niet met zekerheid kunnen stellen dat er van de 17 patiënten geen zijn overleden, concluderen we dat er mogelijk sprake is van een klinisch relevant effect. Dit is echter onzeker, echter we vinden het te zwaar om hiervoor een volledig punt te downgraden.

Question: Eculizumab compared to usual care for plasmatherapy-sensitive aHUS

Number of patients: 20 started the 26 week eculizumab study. 19 patients entered the extension study after 26 weeks. During the extension study one died and two transitioned to commercial eculizumab

Follow up: median 114 weeks (range 26-129 weeks)

Quality assessment							No of patients		Results		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	During extension	At start	Eculizumab	Standard care		
Mortaliteit												
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,5}	serious ^{6,7,8}	none	19	20	1/20 (5%, 95% CI 0.0026-0.2694) 2/20 (10%, 95% CI 0.0175-0.3313)	30% 30%	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Aantal interventies (afname aantal interventie voor start behandeling in vergelijking met de periode voor eculizumab,, mediaan).												
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,9}	serious ^{6,8}	none	19	20	0	0.23 (min;max 0.05-1.09)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Nierfunctie eGFR uitgedrukt in ml/min/1.73m ² in vergelijking met baseline, gemiddelde toename												
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,10}	serious ^{6,7}	none	19	20	8 (SD 17)	↓	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
kwaliteit van leven waarde gemeten met de EQ5D in vergelijking met baseline (follow up: median 62 weeks; 0.06 is een klinisch relevante verbetering)												

Quality assessment							Ne of patients		Results		Quality	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	During extension	At start	Ecuzumab	Standard care		
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,11}	serious ^{6,7}	none	19	20	0.13 (95% CI 0.08-0.18)	↓	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval;

1. Er bestaat enig risico op bias om uit de publicatie niet blijkt dat alle patiënten opeenvolgend geselecteerd zijn. We vonden het echter te zwaar om hiervoor één punt te downgraden.
2. De afspraak is dat als er maar één studie beschikbaar is, we niet downgraden voor inconsistentie.
3. De onderzochte patiëntenpopulatie komt grotendeels overeen met de P uit de PICO. Alleen kinderen tot 12 jaar ontbreken, echter uit de onderzoeken bij jonge kinderen met aHUS blijkt dat er vergelijkbare resultaten gevonden worden. Om die reden hebben we niet gedowngrade voor indirectness. Een ander punt is dat niet duidelijk is of de resultaten van de onderzochte populatie één op één van toepassing zullen zijn voor de Nederlandse populatie. Te meer omdat onduidelijk is of patiënten opeenvolgend zijn geselecteerd (zie risk of bias). Op dit moment hebben we hiervoor nog niet gedowngrade. Mocht blijken dat de Nederlandse populatie niet vergelijkbaar is, zullen we hiervoor downgraden.
4. We wilden een follow up van ten minste één jaar en er zijn gegevens beschikbaar over een mediane behandelperiode van 2 jaar. Dit betreft weliswaar een mediane behandelduur van 114 weken, maar gemiddeld genomen is er sprake van een behandelduur langer dan één jaar. Om die reden hebben we niet gedowngrade voor indirectness.
5. Mortaliteit is een directe uitkomstmaat (harde uitkomstmaat)
6. Vanwege het kleine aantal patiënten dat is onderzocht hebben we één keer gedowngrade.
7. Omdat we van mening zijn dat het effect klinisch relevant is hebben we niet gedowngrade. Een nadere onderbouwing hiervan is opgenomen in het FT rapport.
8. Mogelijk is er sprake van een klinisch relevant effect (zie FT rapport). Dit is echter onzeker, maar we vinden het te zwaar om hiervoor een volledig punt te downgraden
9. Verandering van het aantal noodzakelijke interventies is een objectieve uitkomstmaat. Wij achten deze uitkomstmaat voldoende direct. We verwachten wel dat als deze uitkomstmaat een positief effect laat zien dit ook zichtbaar zou moeten zijn in de kwaliteit van leven, omdat plasmaferese en/of nierdialyse impact hebben op de kwaliteit van leven van patiënten.
10. Nierfunctie uitgedrukt in eGFR is weliswaar een geschatte maat voor het functioneren van de nieren. We vinden echter niet dat hiervoor een heel punt gedowngrade hoeft te worden
11. Kwaliteit van leven is een subjectieve uitkomstmaat. In het onderzoek is de gevalideerde vragenlijst EQ5d gebruikt om de kwaliteit van leven in kaart te brengen. Omdat een relevante en valide vragenlijst is gebruikt hebben we niet gedowngrade.
12. Vanwege de beperkingen in de studie-opzet, kunnen we geen uitspraak doen of er sprake is van een groot effect. Daarnaast is in principe het uitgangspunt dat niet meer upgraden als we al hebben gedowngrade.
13. Er zijn geen dose response studies uitgevoerd. Om die reden hebben we niet geupgrade (daarnaast hebben we afgesproken in principe niet te upgraden als we al gedowngrade hebben)

Bijlage 6: Gunstige effecten van eculizumab

Tabel 1: Gunstige effecten van eculizumab vergeleken met baseline bij patiënten met aHUS

eculizumab voormeting (n =)		Verandering na 26 weken tov baseline	Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)	Follow up 2 jaar	p
primaire eindpunt			Trial 1: 13 patiënten bleven eculizumab ontvangen tijdens extensie (76%). Op moment van data cut off (64 weken) was de behandelduur tussen de 2-90 weken. Trial 2: 19 patiënten bleven eculizumab gebruiken tijdens extensie (95%). Op het moment van data cut off (62 weken) was de behandelduur tussen de 26-74 weken.	Trial 1: Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 11 patiënten eculizumab (5 studiegeneesmiddel, 6 overgestapt naar commercieel, 2 teruggetrokken vanwege verslechtering nierfunctie). De mediane behandelduur was 100 weken (spreiding 2-145). Trial 2: Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 18 patiënten eculizumab (16 studiegeneesmiddel, 2 overgestapt naar commercieel). De mediane behandelduur was 114 weken (spreiding 26-129).	
Mortaliteit	trial 1: C08-002A/B	N=17	0/17 (0%)	0/13 en 4 patiënten maken geen deel meer uit van het onderzoek	0/11 (0%) en 6 patiënten maken geen deel meer uit van het onderzoek
	trial 1: C08-003A/B	N=20	0/20 (0%)	0/20 (0%) of 0/19 en 1 patiënt maakt geen deel meer uit van het onderzoek	1/19 en 1 patiënt maakt geen deel meer uit van het onderzoek
	C10-004 ¹³	N=41	0/41 (0%)		
	C10-003 ¹³	N=22	0/22 (0%)		

	eculizumab voormeting (n =)		Verandering na 26 weken tov baseline	Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)	Follow up 2 jaar	p
Geschatte gemiddelde GFR (ml/min/1.73m ²) ¹⁶	trial 1: C08-002A/B	19 ml/min/1.73 m ² (spreiding 5- 59)	33 ml/min/1.73 m ² (sd; 33) (n=15)	25 ml/min/1.73 m ² (sd 30) (n=12)	37 ml/min/1.73 m ² (SD: 30) (n=9)	Alle meetpunten P<0.0164
	trial 2: C08-003A/B	28 ml/min/1.73 m ² (spreiding 6-72)	6 ml/min/1.73 m ² (95% CI: 3-9), mean 6 (sd 6)(n=20)	7 ml/min/1.73 m ² (sd 10) (n=17)	Median 11 ml/min/1.73 m ² (spreiding - 42 ;30) ¹³ Mean 2 jaar: 8 ml/min/1.73 m ² (sd 17) (n=15)	P<0.01 (26 wk en 1 jaar) p=0.0959
	C10-004		Mean: 26.1 ml/min/1.73 m ² (95% CI 19.8; 32.4)			P<0.0001
	C10-003		Mediaan : 58 (spreiding 0-146)			
Verbetering in CKD van ten minste 1 stadium ^{16 13}	trial 1: C08-002A/B		10/17 (59%) (95% CI; 33-82)	11/17 (65%)	12/17 (71%) (95% CI; 44-90)	
	trial 2: C08-003A/B		7/20 (35%) (95% CI; 15-59)	9/20 (45%)	12/20 (60%) (95% CI; 36-81)	
	C10-004		26 (63%)			
	C10-003		17/22 (77%)			
Aantal interventies (PE/PI en/of dialyse)mediaan, (min;max)	trial 1: C08-002A/B	0.88 (0.04;1.59)	0 (0;0.31)	0 (0;0.31)	0 (0;0.31)	<0.0001
	trial 2: C08-003A/B	0.23 (0.05;1.09)	0	0	0	<0.0001
	C10-004	24 afhankelijk van dialyse	20/24 gestopt met dialyse (83%) 2 gestart tijdens eerste 26 weken			
	C10-003	0.4 (0;1.7)	0 (0; 1.01)			

	eculizumab voormeting (n =)		Verandering na 26 weken tov baseline	Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)	Follow up 2 jaar	p
Gemiddelde verandering in kwaliteit van leven (EQ-5D)* ¹⁵	trial 1:	Niet gerapporteerd	0.32 (95% CI 0.24-0.39)	0.30 (95% CI 0.25-0.35) (64 weken)	Effect behouden (p<0.05)	<0.001
	C08-002A/B					
	trial 2:	Niet gerapporteerd	0.10 (95% CI 0.05-0.15)	0.13 (95% CI 0.08-0.18) (62 weken)#	Effect behouden (p<0.05)	<0.001
	C08-003A/B					
	C10-004	Niet gerapporteerd	QoL significantly improved			
Aantal patiënten met verbetering in KvL >0.06 ¹⁶	trial 1:		12/15 (80%) 2 onbekend	13/15 (87%) 2 onbekend	Niet beschikbaar	
	C08-002A/B					
	trial 2:		8/11 (73%) 9 onbekend	8/11 (73%) 9 onbekend		
	C08-003A/B					

* Er is sprake van een klinisch relevant verschil bij een verandering van 0.06

Data were calculated with the use of an index scored according to the tim-tradeoff value set for the United States.

& Data van 11 personen kon worden geanalyseerd.

¹ Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia 2013; 33(1): 27-45.

² <http://nl.medipedia.be/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom/begrijpen/wat-zijn-de-gevolgen-van-ahus-voor-de-organen>

³ <https://www.uzleuven.be/ahus>, geraadpleegd op 24 november 2015

⁴ Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia 2013; 33(1): 27-45.

⁵ <https://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom-%28ahus%29>, geraadpleegd op 24 november 2015.

⁶ Noris M and Remuzzi G. Genetics and Genetic Testing in Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Seminars in Nephrology, vol 30, 4, july 2010; 395-408.

⁷ Fremeaux-Bacchi V, Garnier A, Bienaime F et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome : a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol 8:april 2013: 1-9.

⁸ Loirat CMD, Garnier AMD, Sellier-Leclerc AMD et al. Plasmatherapy in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Seminar in thrombosis and hemostasis 2010; 36(6): 673-81.

⁹ EPAR

¹⁰ Clark W. Trombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. Semin Dial 2012 23; 25: 214-19.

¹¹ Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Sousaan R et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. Nat Rev Nephrol 2011; 7:23-25.

¹² Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:687-96.

¹³ SMPC

¹⁴ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&source=homeMedSearch&keyword=eculizumab&isNewQuery=true Geraadpleegd op 14 augustus 2015.

¹⁵ Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2013; 368(23): 2169-81.

¹⁶ Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical haemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney International* 2015; 87: 1061:73.

¹⁷ Cofiel R, Kukreja A, Bedard K et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* 2015; 125(21): 3253:62.

¹⁸ Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013; 3: e003573.