

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014096930

Datum 1 augustus 2014
Betreft Beoordeling mannitol (Bronchitol®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 mei 2014 hebt u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het geneesmiddel mannitol (Bronchitol®) onderling vervangbaar is met een geneesmiddel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Bronchitol® is beschikbaar als capsules met droog poeder voor inhalatie. Het is geregistreerd voor behandeling van cystische fibrose bij volwassenen van 18 jaar en ouder als toevoeging aan de beste zorgstandaard. De dosering bedraagt twee maal daags 400 mg (10 capsules).

Op basis van het beschikbare bewijs is geconcludeerd dat Bronchitol® een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van verneveld hypertoon zout. De reden hiervoor is dat de kwaliteit van het bewijs van Bronchitol® voor de vergelijking met verneveld hypertoon zout onvoldoende is. Er is sprake van inconsistentie in uitkomsten tussen de verschillende studies voor wat betreft gunstige effecten en er is veel uitval als gevolg van ongunstige effecten. Daarnaast is een vergelijking tussen Bronchitol® en verneveld hypertoon zout niet betrouwbaar uit te voeren, onder meer vanwege verschillen in patiëntkenmerken tussen de studies. Tenslotte zijn er ook klinisch relevante nadelen in toepasbaarheid van Bronchitol® ten opzichte van verneveld hypertoon zout.

Op grond van deze conclusie adviseren wij u om Bronchitol® niet op te nemen in het GVS.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

R. Dupree
T +31 (0)20 797 85 83

Zaaknummer

2014062614

Onze referentie

2014096930

Uw referentie

Farma-12052014

Uw brief van

12 mei 2014

Farmacotherapeutisch rapport mannitol (Bronchitol®) bij de indicatie 'volwassen patiënten met cystische fibrose'

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel mannitol (Bronchitol®) capsules met droog poeder voor inhalatie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met verneveld hypertoon zout. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de behandeling van volwassen patiënten met cystische fibrose heeft mannitol, toegevoegd aan de bestaande behandeling, een therapeutische minderwaarde ten opzichte van verneveld hypertoon zout, toegevoegd aan de bestaande behandeling, vanwege onvoldoende bewijs.

Geneesmiddel. Mannitol 40 mg capsules met droog poeder voor inhalatie

Geregistreerde indicatie. "De behandeling van cystische fibrose bij volwassenen van 18 jaar en ouder als add-on-behandeling bij de beste zorgstandaard."

Dosering. 400 mg (10 capsules) 2dd.

Werkingsmechanisme. Mannitol is een hyperosmotisch inhalatiegeneesmiddel dat de visco-elastische eigenschappen van mucus kan veranderen, de hydratatie van de periciliaire vloeistoflaag kan verbeteren en kan bijdragen aan een betere mucusklaring van het vastgehouden secret door mucociliaire activiteit. Een productieve hoest kan bijdragen aan de sputumklaring. Het precieze werkingsmechanisme is onbekend.

Bijzonderheden. 5-15 minuten voorafgaand aan elke dosis mannitol moet er als premedicatie een bronchodilator worden toegediend. Alvorens een behandeling met mannitol wordt gestart, moet elke patiënt tijdens de toediening van een testdosis worden beoordeeld op eventuele bronchiale hyperreactiviteit op geïnhaleerd mannitol.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Er zijn onzekerheden over de kwaliteit van evidentie van mannitol-therapie vanwege inconsistente resultaten tussen de twee pivotale studies en hoge uitval, in zowel de gehele studiebevolking als ook in de subgroepanalyse gebaseerd op volwassen patiënten. Bovendien is er geen directe vergelijking met hypertoon zout beschikbaar. Dit verlaagt de kwaliteit van het bewijs van de vergelijking, in het bijzonder vanwege verschillen in prognostische factoren in baselinekarakteristieken waardoor uitspraken over de relatieve effectiviteit op basis van de indirecte vergelijking door aanzienlijke onzekerheid is omgeven. Het geconstateerde effect van mannitol manifesteert zich meer nadrukkelijk op verbetering van FEV1 en is onvoldoende aangetoond klinisch relevant. Het effect van hypertoon zout uit zich voornamelijk op verbetering van kwaliteit van leven en vermindering van pulmonaire exacerbaties.

Ongunstige effecten. Het meest voorkomende ongunstige effect van zowel mannitol als hypertoon zout is hoesten. Bij mannitol kan tevens hemoptoë, bronchospasme en bronchoconstrictie plaatsvinden en in fase 3 studies leidden ongunstige effecten bij gebruik van mannitol vaker tot uitval dan bij hypertoon zout. Hoewel onderzoek naar ongunstige effecten uitgebreider heeft plaatsgevonden bij mannitol dan bij verneveld hypertoon zout, zijn dit duidelijke aanwijzingen dat mannitol vaker gepaard gaat met ongunstige effecten dan verneveld hypertoon zout.

Ervaring. De ervaring met verneveld hypertoon zout is groter dan die met mannitol.

Toepasbaarheid. De noodzaak voor een testdosis mannitol duidt op een klinisch relevant kleinere toepasbaarheid vergeleken met verneveld hypertoon zout.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van mannitol en verneveld hypertoon zout is gelijk.

Eindconclusie therapeutische waarde. De kwaliteit van het bewijs van de therapeutische waarde van mannitol vergeleken met verneveld hypertoon zout is onvoldoende vanwege inconsistentie van de gunstige effecten tussen de studies van mannitol en de hoge uitval binnen die studies (voor een belangrijk deel als gevolg van ongunstige effecten) en de indirecte vergelijking die plaatsvindt op basis van patiënten met verschillen in baselinekarakteristieken. De noodzaak voor een testdosis mannitol duidt op een klinisch relevant kleinere toepasbaarheid vergeleken met verneveld hypertoon zout.

Bijeengenomen kan daarom geconcludeerd worden dat bij de behandeling van cystische fibrose mannitol, toegevoegd aan de bestaande behandeling, een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van verneveld hypertoon zout, toegevoegd aan de bestaande behandeling, vanwege onvoldoende bewijs voor wat betreft gunstige effecten, ernstigere ongunstige effecten en klinisch relevante nadelige verschillen in toepasbaarheid.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Cystische fibrose (CF; taaislijmziekte) is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het CFTR-gen, dat codeert voor het CFTR-eiwit (CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Dit eiwit gedraagt zich als een chloride-kanaal. Verminderd transport van chloride-ionen en water uit secretoire epitheelcellen veroorzaakt taai slijm. Taai slijm bevordert infecties. In Nederland heeft 95% van de CF-patiënten een deletie van fenylalanine op aminozuurpositie 508 (deltaF508-mutatie) op tenminste 1 chromosoom; 58% is homozygoot en 37% heterozygoot. Bij de andere 5% komt de A455E-mutatie het vaakst voor.¹

Symptomen. CF wordt gekenmerkt door taaie secreties in diverse organen. Deze slijmophopingen beperken het transport van bijvoorbeeld afvalstoffen uit de luchtwegen en verteringsenzymen uit de pancreas. Op de kinderleeftijd staan vooral recidiverende luchtweginfecties op de voorgrond en gastro-intestinale symptomen, zoals meconiumileus, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie. Oudere CF-patiënten krijgen ook klachten van osteoporose, diabetes mellitus, levercirrose en fertiliteitstoornissen.¹⁻³

Prevalentie/incidentie. Er zijn in Nederland ongeveer 1500 patiënten met CF onder behandeling: 53% man en 47% vrouw, met een mediane leeftijd van 20 jaar. De leeftijdsverdeling is: 55% ≥ 18 jaar en 45% < 18 jaar.⁴

Ernst. Het gevolg van het taaie slijm is progressief functieverval van meerdere organen, zoals darm, pancreas, lever en longen. De irreversibele schade aan de longen vormt de frequentste doodsoorzaak bij CF-patiënten. Patiënten die homozygoot zijn voor de deltaF508-mutatie, hebben een ernstiger ziektebeloop dan patiënten met de A455E-mutatie. Met de huidige behandeling is de mediane levensverwachting van patiënten met CF ongeveer 38 jaar.¹⁻⁴

Behandeling. Er is geen systemische behandeling om de productie en functie van het aangedane CFTR-eiwit te herstellen. Daarom is het behandeldoel het vertragen van de ziekteprogressie. Behandeling van longinfectie is van belang om de longfunctie te behouden. Medicamenteuze behandeling van respiratoire symptomen kan bestaan uit mucolytische therapie, behandeling van chronische rinosinitis en polyposis nasi, behandeling en profylaxe van infecties en anti-inflammatoire therapie. Medicamenteuze mucolytische therapie kan volgens de Nederlandse richtlijn bestaan uit behandeling met rhDNase (dornase alfa; Pulmozyme®) of hypertoon zout (3-7% verneveld NaCl).² De richtlijn geeft geen duidelijke voorkeur voor één van beide middelen, maar geeft wel aan dat beide middelen naast elkaar gebruikt kunnen worden. In 2010 heeft het CVZ geoordeeld dat hypertoon zout bij patiënten ouder dan zes jaar met CF voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk vanwege een positieve werking op sputumklaring en longfunctie en veilig toepasbaar is.⁵ Deze beoordeling is grotendeels gebaseerd op een Cochrane-review uit 2005 (waarvan inmiddels een recentere versie beschikbaar is gekomen in 2010 met gelijklopende conclusies) en een RCT uit 2006⁶⁻⁸. Omdat hypertoon zout niet als geneesmiddel is geregistreerd, heeft geen beoordeling in het kader van het GVS plaatsgevonden. Verneveld hypertoon zout valt onder de functiegerichte aanspraak van hulpmiddelen of onder de aanspraak geneeskundige zorg wanneer sprake is van magistrale bereiding in de apotheek.⁹ Uit de Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie over 2012 blijkt dat bijna tweederde van de volwassen CF-patiënten voor wat betreft mucolytische therapie rhDNase gebruikt en ongeveer een kwart hypertoon zout. Het is niet bekend hoeveel patiënten de combinatie van deze middelen gebruiken. Een klein percentage (<1%) gebruikt acetylcysteïne, hoewel dit door de richtlijn wordt afgeraden en niet is opgenomen in het GVS.^{2,4,9}

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

De geregistreerde indicatie geeft aan dat mannitol aan de beste zorgstandaard moet worden toegevoegd.¹⁰ De in de Nederlandse praktijk gebruikelijke mucolytische behandeling kan bestaan uit rhDNase en/of verneveld hypertoon zout. In de richtlijn wordt geen voorkeur voor rhDNase of hypertoon zout uitgesproken, maar er wordt wel in aangegeven dat beide middelen gelijktijdig kunnen worden gebruikt. Geconcludeerd kan worden dat de gebruikelijke behandeling in Nederland rhDNase, verneveld hypertoon zout, of beide middelen gecombineerd is.

De fabrikant geeft aan dat gelijktijdig gebruik van mannitol met hypertoon zout, gezien een overeenkomstig werkingsmechanisme, niet wordt aanbevolen en ook niet is onderzocht in klinische studies. Mannitol kan wel worden toegevoegd aan rhDNase. De fabrikant geeft verder aan een plaats te zien voor mannitol als toevoeging aan de bestaande behandeling, als patiënten hebben gefaald op of niet in aanmerking komen voor hypertoon zout. Gezien de beperktere plaats van hypertoon zout in de behandeling in internationaal opzicht is de vergoedingsaanvraag echter gebaseerd op de geregistreerde indicatie van mannitol.

Mannitol dient dus te worden toegevoegd aan een bestaande behandeling, welke rhDNase kan omvatten. Ervan uitgaande dat mannitol echter niet aan hypertoon zout kan worden toegevoegd, en dat hypertoon zout eventueel aan rhDNase kan worden toegevoegd, is de vergelijkende behandeling in deze beoordeling hypertoon zout (toegevoegd aan de bestaande behandeling).

2b. Relevante uitkomstmaten

De huidige behandelingen van CF zijn gericht op symptoombestrijding. De belangrijkste behandeldoelen zijn van ondersteunende aard en zijn gericht op vertraging van de afname van longfunctie. De EMA geeft aan dat de 'forced expiratory volume' in één seconde (FEV1) de belangrijkste uitkomstmaat is (met een minimale follow-up van 6 maanden). Als secundaire uitkomstmaten kunnen de 'forced vital capacity' (FVC) en/of FEV25/27 gebruikt worden.¹¹ In de CVZ-beoordeling van hypertoon zout zijn tevens onder meer overleving, kwaliteit van leven en frequentie van luchtweginfectie-exacerbaties als uitkomstmaat gedefinieerd.⁵ De EMA hecht tevens belang aan de FEV1 % voorspelde waarde als uitkomstmaat.¹² Deze drukt de FEV1 uit als percentage van de normaal verwachte FEV1 gecorrigeerd voor leeftijd, lengte en geslacht.¹³

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de SPC-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 28 april 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: mannitol, bronchitol, cystic fibrosis, hypertonic saline.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Eén van de gevonden studies betreft een Cochrane-review uit 2010⁶, welke een update is van de in de door Zorginstituut Nederland besproken review uit 2005⁷ voor de behandeling met hypertoon zout bij cystische fibrose. Eén van de twee nieuw geïnccludeerde studies met relevante uitkomstmaat (FEV1) in deze geupdate Cochrane-review, Eng et al,¹⁴ heeft onvoldoende follow-up (2 weken). De Cochrane-review is daarom geëxcludeerd en de overgebleven studie (Elkins et al, 2006⁸) wordt hier individueel besproken.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomst-maten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Bilton, 2011 ¹⁵ 'DPM-CF-301'	Fase III gerandomiseerd (3:2), multicenter, dubbelblind [ITT]	324	Cystic fibrosis, leeftijd ≥ 6 jaar, baseline FEV1 % voorspelde waarde ≥ 30 en < 90%; geen gelijktijdig gebruik hypertoon zout toegestaan, wel rhDNase.	Mannitol 400 mg 2dd Vs Mannitol 50 mg 2dd ('sub-therapeutisch'; controle)	26 wk + 26 wk open label extensie	FEV1, responders, FVC, pulmonale exacerbaties, QoL CFQ-R	Zie tekst
Aitken, 2012 ¹⁶ 'DPM-CF-302'	Fase III gerandomiseerd (3:2), multicenter, dubbelblind [ITT]	318	Cystic fibrosis, leeftijd ≥ 6 jaar, baseline FEV1-predicted > 40 en < 90%; geen gelijktijdig gebruik hypertoon zout toegestaan, wel rhDNase.	Mannitol 400 mg 2dd Vs Mannitol 50 mg 2dd ('sub-therapeutisch'; controle)	26 wk + 26 wk open label extensie	FEV1, responders, FVC, pulmonaire exacerbaties	Zie tekst
Elkins, 2006 ⁸	Gerandomiseerd, multicenter dubbelblind RCT [ITT]	164	Cystic fibroses, leeftijd ≥ 6 jaar, FEV1 % predicted > 40%; gelijktijdig gebruik rhDNase toegestaan	verneveld zout 0,9% (controle) vs 7% (hypertoon) na toediening van bronchodilator	36 weken	'rate of change in lung function' gereflecteerd door FEV1, FEV20-75 en FVC. FEV1 % voorspelde waarde; QoL (SF-36 en CFQ-AB) pulmonaire exacerbaties	Zie tekst

Afkortingen: FEV1: forced expiratory volume (in 1s); FVC: forced vital capacity; QoL: quality of life; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire Revised; CFQ-AB: Cystic Fibrosis Questionnaire for Adults and for Parents; SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short Form General Health Survey

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Bilton, 2013 ¹⁷	Niet valide meta-analyse i.v.m. inconsistentie van de gepoolde data ¹²
Aitken, 2012	Posterpresentatie
Wark, 2010 ⁶	Zie verantwoording in paragraaf 2c

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR mannitol (Bronchitol) ¹²	EMA, Londen
SPC mannitol (Bronchitol) ¹⁰	EMA, Londen
Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis ¹¹	EMA, Londen
Richtlijn diagnostiek en behandeling cystic fibrosis ²	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van mannitol is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Evidentie.

Studieopzet

Er zijn twee gerandomiseerde fase III studies gepubliceerd (Bilton et al., 2011¹⁵; Aitken et al., 2012¹⁶). De studies hebben een vergelijkbare studieopzet en omvang. Het betrof onderzoek naar patiënten van zes jaar of ouder met cystische fibrose, met een FEV1 voorspelde waarde van < 90% en > 30 of 40%. Gelijktijdig gebruik van rhDNase was toegestaan, dat van hypertoon zout niet. Omwille van blindering werd in de controlegroep een 'subtherapeutische' dosis mannitol toegediend (50 mg 2dd), versus een actieve arm met 400 mg 2dd mannitol. Belangrijkste uitkomstmaten waren FEV1 (zowel absoluut als relatief) na 26 weken behandeling, responders, FVS, pulmonale exacerbaties en kwaliteit van leven. Er werd gestratificeerd naar al dan niet gelijktijdig rhDNasegebruik (beide studies) en land (alleen Aitken et al.).^{15,16}

Baselinekarakteristieken

De 295 patiënten in de ITT-populatie in de studie van Bilton et al waren gemiddeld 23,0 jaar, waarbij bijna tweederde ouder was dan 18 jaar. De baseline FEV1 was 2,02 L (mannitolgroep: 2,07 ± 0,82 L; controlegroep: 1,95 ± 0,69 L), de FEV1 voorspelde waarde gemiddeld 62%. 55% van de patiënten gebruikte rhDNase; de gemiddelde FEV1 was 1,92 ± 0,72 L bij de rhDNase gebruikers ten opzichte van 2,14 ± 0,81 bij de patiënten die geen rhDNase gebruikten.¹⁵

In de studie van Aitken et al. (n=305) gebruikten ongeveer 75% van de patiënten rhDNase en was de gemiddelde FEV1 bij baseline 2,06 ± 0,77 (mannitol) en 1,96 ± 0,74 L (controle). De gemiddelde FEV1 voorspelde waarde was 65% resp. 63%. In deze studie was ongeveer de helft van de patiënten ouder dan 18 jaar.¹⁶

Resultaten (tabel 4)

De uitval in de studie van Bilton et al was 37% in de mannitolgroep en 28% in de controlearm. In die van Aitken et al was dit 17% resp. 12%. In beide studies was de uitval in de mannitolgroep voor ongeveer de helft van de gevallen als gevolg van ongunstige effecten; in de controlegroep was dit ongeveer 1/3. Er werd een statistisch significant verschil gevonden tussen de mannitolgroep en de controlegroep in FEV1 van gemiddeld 95 mL vergeleken met baseline over de meetpunten op week 6, 14 en 26. In de studie van Aitken et al was dit verschil 54 mL, maar niet statistisch significant. In de studie van Aitken et al. is post hoc (ongepland) op basis van een gevoeligheidsanalyse een baselinecorrectie uitgevoerd, waaruit wel een statistisch significant verschil in FEV1 tussen mannitol en controle kwam van 71,1 mL (relatief verschil: 4%; p=0,008).^{15,16}

Op verzoek van de EMA zijn post hoc de relatieve verschillen in FEV1 % voorspelde waarde geanalyseerd. Hieruit volgde een verbetering van 2,4% (p=0,001) en 1,9% (p=0,052) in Bilton resp. Aitken voor de mannitolgroep ten opzichte van de controlegroep.¹²

Op geen van de 12 subdomeinen van kwaliteit van leven, gemeten middels de Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R), zijn statistisch significante resultaten gevonden. Een algemene score is niet bepaald. De FVC, een secundair eindpunt in beide studies, liet bij Bilton et al een verschil zien voor mannitol ten opzichte van baseline van 129 mL (5%) na 26 weken, de waarde voor de controlegroep is niet bekend maar het verschil tussen mannitol en controle was statistisch significant (p<0,001). Bij Aitken et al was het verschil na 26 weken voor de mannitolgroep ten opzichte van baseline 136 mL. Vergeleken met de controlegroep was het verschil na 26 weken 71,4 mL (p=0,022) in het voordeel van mannitol. Er zijn geen statistisch

significante verschillen gevonden in de *rate ratio* van luchtweginfectie-exacerbaties in beide studies.^{12,15,16}

Subgroepanalyses

Het effect op FEV1 in de studie van Bilton et al. was in subgroepanalyses alleen statistisch significant bij de patiënten die gelijktijdig rhDNase gebruiken maar niet bij de non-rhDNasegebruikers. In de studie van Aitken et al werd bij de subgroep rhDNasegebruikers geen statistisch significant verschil gevonden (non-rhDNasegebruikers geen gegevens bekend).^{15,16}

Er is niet gestratificeerd naar leeftijd. In beide studies werden patiënten vanaf 6 jaar geïnccludeerd. De geregistreerde indicatie is alleen voor volwassenen (2/3 van de patiënten in Bilton et al [DPM-CF-301] en iets meer dan de helft van de patiënten in Aitken et al [DPM-CF-302] waren 18 jaar of ouder). Voor de primaire uitkomstmaat (FEV1) is voor de subgroep volwassen patiënten in studie DPM-CF-301 een verschil ten opzichte van baseline tussen mannitol en controle van 108,5 mL gevonden (95% BI: 47,6-169,4; $p < 0,001$) en in studie DPM-CF-302 85,9 mL (95% BI: 4,6-167,3; $p = 0,038$)¹²; voor het verschil ten opzichte van baseline tussen de twee groepen in FEV1 % voorspelde waarde is dit 2,7% (95 BI: 0,9-4,5; $p = 0,004$) en 2,3 (95% BI: -0,4-5,1; $p = 0,095$) voor Bilton resp. Aitken et al.¹²

Open label extensie (met crossover)

Beide studies lieten na 26 weken crossover toe van controle naar mannitol met een additionele 26 weken follow-up. Patiënten in de mannitolgroep hadden na 52 weken follow-up een FEV1 die 149 mL hoger was dan bij baseline, de patiënten uit de controlegroep die na 26 weken overgingen naar mannitol hadden een verhoging van FEV1 van 156 mL ten opzichte van baseline (Bilton et al). In Aitken et al. waren deze verschillen voor mannitol en controle (ten opzichte van baseline) 87 resp. 84 mL.^{15,16}

Tabel 4. Gunstige effecten van mannitol in gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met cystische fibrose, na 26 weken behandeling^{12,15,16}

	Bilton et al. (2011) 'DPM-CF-301'			Aitken et al. (2012) 'DPM-CF-302'		
	Mannitol (n = 177)	Controle (n = 118)	verschil p	Mannitol (n = 194)	Controle (n = 121)	verschil p
<i>Primair eindpunt</i>						
ΔFEV1 (gem. mL (95% BI))*	121 (89,2-154)	26,9 (-10,2-64,0)	94,5 (46,2-143) $p < 0,001$	107 (62,4-151) (8,2%)	52,4 (2,1-103) (4,5%)	54,1 (-2,00-110) $p = 0,059$ (n.s.)
ΔFEV1 (gem. mL (95% BI); % verschil) [#]	119 (85,6-152) (6,5%)	26,0 (-11,6-63,6) (2,4%)	92,9 (4,1%) $p < 0,001$	n.b.	n.b.	72,2 (-2,64-147) $p = 0,059$ (n.s.)
<i>secundaire eindpunten</i>						
FEV1 % voorspelde waarde (95% BI)*	2,9% (1,9-3,8)	0,5% (-0,7-1,6)	2,4% (0,9-3,9); $p = 0,001$	3,1% (1,7-4,6)	1,3% (-0,4-3,0)	1,9% (0,0-3,8) $p = 0,052$
% met 1 of meer PDPE	?	?	-35%; RR: 0,74 (0,47-1,18) $p = 0,205$	15,2%	19,0%	RR: 0,85 (0,51- 1,41) $p = ?$
<i>Subgroepanalyses</i>						
ΔFEV1 (gem. mL) ^{##} subgroep rhDNasegebruikers	81,0 (4,6%)	-27,8 (? %)	109 (? %) $p = 0,002$	n.b.	n.b.	53,5 (95% BI: -19,8-107) $p = 0,177$
ΔFEV1 (gem. mL) [#] subgroep non- rhDNasegebruikers	158 (8,5%)	88,7 (? %)	69,6 (? %) $p = 0,064$	n.b.	n.b.	n.b.

* Overall effect over meetpunten week 6, 14 en 26 ten opzichte van baseline (mixed model repeated measures)

Effect op meetpunt week 26 ten opzichte van baseline

Effect op meetpunt week 26 ten opzichte van baseline (Bilton et al); overall effect over meetpunten week 6, 14 en 26 ten opzichte van baseline (Aitken et al).

Afkortingen: FEV1: expiratory volume (in 1s); FVC: forced vital capacity; QoL: quality of life; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire Revised; BI: betrouwbaarheidsinterval; ? / n.b.: niet bekend; gem.: gemiddelde; n.s.: niet significant; PDPE: protocol-defined pulmonary exacerbations; RR: rate ratio

Hypertoon zout

In de gerandomiseerde studie van Elkins et al (2006)⁸ werden 164 patiënten met cystische fibrose geïncubeerd met een FEV1 voorspelde waarde van tenminste 40%. Toediening van verneveld hypertoon zout (7%) werd vergeleken met 0,9% verneveld zout waarbij gelijktijdig rhDNasegebruik was toegestaan. Meting van uitkomsten vond op follow-upbezoeken in week 4, 14, 24, 36 en 48 plaats. De primaire uitkomstmaat, 'linear rate of change in lung function from baseline' is gebaseerd op de geïntegreerde uitkomsten van de verschillende follow-upmetingen waarbij gebruikt is gemaakt van een mixed-model analyse. Zowel FEV1, FEV25-75 als FVC zijn als afhankelijke variabelen in dit model opgenomen bij het bepalen van de statistische testwaarde en p-waarde. Secundaire uitkomstmaat, 'absolute difference in lung function during treatment period' incorporeert baseline longfunctie als covariabele in het model.

Indirecte vergelijking^{8,12,15,16}

In de studie met hypertoon zout had bijna 80% van de patiënten *P. aeruginosa*-geïnficeerd sputum en ongeveer 45% *S. aureus*, terwijl bij Bilton et al. *P. aeruginosa* voorkwam bij ruim 35% van de patiënten en *S. aureus* bij een kleine 20%. In de studie van Aitken et al. zijn de microbiologische baselinedata niet gepubliceerd, maar gebruikte meer dan driekwart van de patiënten systemische antibiotica. In de studie van Bilton et al was dit minimaal 50% (precieze aantal niet herleidbaar omdat meerdere antibiotica staan vermeld en polyantibioticagebruik niet is uit te sluiten). In de studie met hypertoon zout gebruikte 40% van de patiënten 'regelmatig' antibiotica. Patiënten hadden een FEV voorspelde waarde van ongeveer 75%. Iets meer dan 1/3 van de patiënten in beide armen gebruikten gelijktijdig rhDNase. In de mannitolstudies was de FEV voorspelde waarde zo'n 60% in zowel Bilton et al als Aitken et al. Het rhDNasegebruik in de hypertoon zout-studie was lager (ongeveer 1/3) vergeleken met de mannitolstudies (60% in Bilton et al. en 40% in Aitken et al).

De uitval (lost to followup alsmede stoppen van studiemedicatie) tijdens de studie van Elkins et al met hypertoon zout was ongeveer 21% in de controlegroep (3% stopte behandeling als gevolg van ongunstige effecten) en 18% in de groep behandeld met hypertoon zout (5% stopte behandeling als gevolg van ongunstige effecten).

De variabele FEV1 binnen de 'difference in linear rate of change in lung function' steeg gemiddeld 0,3 mL per week (95% BI: -1,3-1,8) bij gebruik van hypertoon zout ten opzichte van controle (0-48 weken). Het verschil hierin tussen beide groepen was niet statistisch significant ($p=0,79$). Het absolute verschil in FEV1 over week 4-48 was 68 mL (95% BI: 3-132); de longfunctie in deze analyse bereikte wel statistische significantie ($p=0,03$). De verschillen waren niet afhankelijk van rhDNasegebruik.

Het aantal pulmonaire exacerbaties dat antibioticabehandeling behoeftte alsmede het aantal exacerbaties ongeacht noodzaak tot behandeling verschilde statistisch significant in het voordeel van hypertoon zout ten opzichte van controlebehandeling (verschil: 0,5; 95% BI: 0,1-0,9; $p=0,02$ resp. verschil: 1,4; 95% BI: 0,9-2,0; $p<0,001$).

Op de SF-36 werd een statistisch significant verschil gevonden in het voordeel van hypertoon zout in het subdomein 'mental health' (verschil tussen groepen: 5,2 punten; $p=0,02$). Op de 'cystic fibrosis questionnaire for adults' (patiënten > 14 jaar) werden, van de 12 domeinen, statistisch significante verschillen gevonden op de domeinen 'role' (dagelijkse verrichtingen), 'emotional' en 'health'. Voor patiënten jonger dan 14 jaar werd op de 'CF questionnaire for parents' een statistisch significant verschil gevonden op het domein 'digestion' in het voordeel van de controlegroep.

Discussie.

Het effect van mannitol, vergeleken met een subtherapeutische dosis mannitol, op basis van twee gerandomiseerde studies is moeilijk te duiden. In de ene studie is een beperkt maar statistisch significant effect gevonden op FEV1 voor de ITT-populatie met verbeteringen van

minder dan 5% vergeleken met controle (FEV1) of minder dan 2,5% (FEV1 % voorspelde waarde), zonder effecten op kwaliteit van leven of verschillen in pulmonale exacerbaties.

Bovendien is er sprake van grote dropout in deze studie (30%).

In de andere studie zijn de verschillen tussen mannitol en controle niet statistisch significant bij de ITT-populatie. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de post-hoc baselinedcorrectie weliswaar wel tot statistisch significante resultaten leidt, maar geen valide analyse is en dus niet wordt meegenomen.¹² Opvallend is dat in de studie van Bilton et al de subgroepanalyses lijken te wijzen op een nadrukkelijker verschil tussen mannitol en controle bij de patiënten gelijktijdig behandeld met rhDNase, terwijl de proportie patiënten die gelijktijdig wordt behandeld met rhDNase juist groter is in de studie van Aitken et al. (50% om 75%). De absolute verbetering in FEV1 in de mannitolgroep is echter juist groter in de non-rhDNasegebruikers, maar verbetert in die subgroep ook in de controlegroep.

De uiteindelijke geregistreerde indicatie van mannitol is gebaseerd op de ongeplande subgroepanalyse van volwassen patiënten, welke, volgens de EMA, op basis van verscheidene statistische analyses met betrekking tot missing data voldoende valide is. In deze subgroep zijn de resultaten iets groter en iets preciezer (kleinere betrouwbaarheidsintervallen) dan die van de ITT-populatie voor wat betreft de absolute verschillen in FEV1 ten opzichte van baseline, tussen mannitol en controle en zijn in beide studies statistisch significant. Het verschil in FEV1 % voorspelde waarde is ook enkele tienden procentpunten groter in de subgroep volwassen patiënten dan in de ITT-populatie, de betrouwbaarheidsintervallen zijn echter breder en het effect is niet statistisch significant voor studie DP-CF-302. De resultaten voor de subgroep volwassen patiënten tonen dus inconsistentie tussen de studies. De effecten zowel in de ITT-populatie en ook in de subgroep volwassen patiënten zijn klein en de klinische relevantie is bovendien betwistbaar¹² (zie voetnoot').

De inconsistentie in uitkomsten tussen de twee studies zijn niet plausibel verklaarbaar door verschillen in studieopzet of demografische verschillen. Een vergelijking van de therapeutische waarde hoofdzakelijk op basis van FEV1 is dus niet goed uitvoerbaar. Gezien de inconsistentie is ook de meta-analyse niet valide.¹² Bovendien is er sprake van zeer veel uitval in de studie van Bilton et al. wat ook bijdraagt bij aan een verminderde kwaliteit van de evidentie.

In een eerdere beoordeling heeft Zorginstituut Nederland geoordeeld dat verstuiving van hypertoon zout voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.⁵ Voor de huidige vergelijking tussen mannitol en hypertoon zout komt, gezien de benodigde follow-up, slechts 1 studie met hypertoon zout in aanmerking.⁸ Deze studie heeft ook een belangrijke plaats in de eerdere beoordeling van hypertoon zout. Hierin is echter niet FEV1 als absoluut verschil gemeten als primaire uitkomstmaat, maar is longfunctie beoordeeld mede aan de hand van FEV1. De uitkomsten bij hypertoon zout zijn vooral positief op basis van secundaire uitkomsten, waaronder op enkele kwaliteit van leven subschalen en incidentie pulmonale exacerbaties maar niet overtuigend op longfunctie, na 48 weken follow-up.

Er is sprake van belangrijke verschillen in baselinekarakteristieken tussen de mannitol-studies en de studie met hypertoon zout: de FEV1 voorspelde waarde bij baseline is zo'n 60% (mannitol) en 75% (hypertoon zout) terwijl de prevalentie sputuminfecties hoger was bij hypertoon zout dan bij mannitol, voor zover bekend. Antibioticagebruik alsmede rhDNasegebruik lijkt juist weer lager te zijn in de studie met hypertoon zout. Bovendien kan door de verschillen in baselinekarakteristieken niet met grote mate van zekerheid worden vastgesteld of bepaalde patiëntengroepen in de verschillende studies juist een voor- of nadeel hadden bij het aantonen van verschillen tussen controle- en actieve armen.

ⁱ De EMA heeft pas na herbeoordeling (waarin verschillende statistische analyses m.b.t. missing data zijn ingediend en consultatie van een expert group heeft plaatsgevonden) geconcludeerd dat er sprake was van een klinisch relevant effect van mannitol vergeleken met de controlegroep. In de EPAR is echter een hoofdstuk 'divergent positions' opgenomen waarin verschillende CHMP leden (waaronder CBG-leden) aangeven dat zij van mening zijn dat klinisch relevante verschillen in FEV1 tussen beide groepen niet zijn aangetoond en dat vanwege verschillen binnen subgroepen en hoge uitval de grootte van de effecten niet betrouwbaar kan worden vastgesteld. Er kan daarom volgens deze leden niet worden geconcludeerd dat er sprake is van een gunstige baten-risicoverhouding.

Conclusie.

Er zijn onzekerheden over de kwaliteit van evidentie van mannitol-therapie vanwege inconsistente resultaten tussen de twee pivotale studies en hoge uitval, in zowel de gehele studiestudiepopulatie en ook in de subgroepanalyse gebaseerd op volwassen patiënten. Bovendien is er geen directe vergelijking met hypertoon zout beschikbaar. Dit verlaagt de kwaliteit van het bewijs van de vergelijking, in het bijzonder vanwege verschillen in prognostische factoren in baselinekarakteristieken waardoor uitspraken over de relatieve effectiviteit op basis van de indirecte vergelijking door aanzienlijke onzekerheid is omgeven. Het geconstateerd effect van mannitol manifesteert zich meer nadrukkelijk op verbetering van FEV1 en is onvoldoende aangetoond klinisch relevant. Het effect van hypertoon zout uit zich voornamelijk op verbetering van kwaliteit van leven en vermindering van pulmonaire exacerbaties.

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Ongunstige effecten van mannitol en hypertoon zout^{8,10,12}

	<i>Mannitol</i>	<i>Hypertoon zout</i>
meest frequent	Hoesten	Hoesten
ernstig	Hemoptoë, bronchospasme	

Evidentie.

Er is beperktere evidentie beschikbaar over de ongunstige effecten van hypertoon zout dan bij mannitol. In de studie van Elkins et al⁸ was de incidentie van bijwerkingen bij gebruik van hypertoon zout kleiner dan bij de controlebehandeling, al was de incidentie van bijwerkingen gecategoriseerd als 'treatment-related' groter bij de behandeling met hypertoon zout. Bij beide behandelingen komt hoesten het vaakst voor, waarbij bij gebruik van mannitol hemoptoë, bronchospasme en bronchoconstrictie op kan treden. In de fase 3 studies van mannitol werd de uitval in ongeveer de helft van de gevallen toegeschreven aan ongunstige effecten.

Discussie.

Bij gebruik van mannitol kunnen pulmonale reacties optreden zoals hemoptoë, bronchospasmen en bronchoconstrictie. Bij hypertoon zout is het onderzoeksprogramma naar ongunstige effecten minder omvangrijk maar lijken de ongunstige effecten beperkt tot met name hoesten. Bij gebruik van mannitol in de fase 3 studies droegen ongunstige effecten voor een groot deel bij aan de uitval.

Conclusie.

Het meest voorkomende ongunstige effect van zowel mannitol als hypertoon zout is hoesten. Bij mannitol kan tevens hemoptoë, bronchospasme en bronchoconstrictie plaatsvinden en in fase 3 studies leidden ongunstige effecten bij gebruik van mannitol vaker tot uitval dan bij hypertoon zout. Hoewel onderzoek naar ongunstige effecten uitgebreider heeft plaatsgevonden bij mannitol dan bij verneveld hypertoon zout, zijn dit duidelijke aanwijzingen dat mannitol vaker gepaard gaat met ongunstige effecten dan verneveld hypertoon zout.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met mannitol en hypertoon zout*

	<i>Mannitol</i>	<i>Hypertoon zout</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Mannitol is in 2012 geregistreerd en de ervaring daarmee is dus beperkt. Over de ervaring met hypertoon zout op basis van periode van marktregistratie of aantal voorschriften kan geen
Zaaknummer: 2012144039 - DEFINITIEF - Pagina 10
Volgnummer: 2014056070

uitspraak worden gedaan omdat hypertoon zout geen geregistreerd geneesmiddel betreft. Gezien de lange tijd dat hypertoon zout beschikbaar is en kan worden vergoed, kan echter wel gesteld worden dat de ervaring met verneveld hypertoon zout groter is dan die met mannitol (tabel 6).^{5,10}

Conclusie.

De ervaring met verneveld hypertoon zout is groter dan die met mannitol.

3c2 Toepasbaarheid

Mannitol¹⁰

Contra-indicaties:

Bronchiale hyperreactiviteit op geïnhaleerd mannitol.

Specifieke groepen:

Patiënten met astma moeten na de testdosis met mannitol nauwlettend worden gemonitord op verergering van de klachten en verschijnselen van astma. Het gebruik bij patiënten met een FEV1 van minder dan 30% van de voorspelde waarde en bij patiënten met niet aan CF gerelateerde bronchiëctasie is niet aanbevolen. Beschikbare gegevens bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis duiden erop dat voor deze patiëntenpopulaties geen dosisaanpassingen nodig zijn. Er zijn onvoldoende gegevens voor patiënten ouder dan 65 jaar om een aanbeveling voor of tegen dosisaanpassing te kunnen doen. De veiligheid en werkzaamheid van mannitol bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Interacties:

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Waarschuwingen en voorzorgen:

Alvorens met het therapeutisch behandelingschema van mannitol wordt begonnen, moeten patiënten tijdens de beoordeling van hun testdosis worden gemonitord middels spirometrie op bronchiale hyperreactiviteit op geïnhaleerd mannitol. Als door de behandeling geïnduceerde hyperreactiviteit wordt vermoed, moet het gebruik van mannitol worden gestaakt. Het verdient de voorkeur mannitol niet te gebruiken tijdens de zwangerschap. Er zijn geen klinische gegevens betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar. De uitscheiding van mannitol in moedermelk is niet bij dieren onderzocht en een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Patiënten met een voorgeschiedenis van significante episoden van hemoptoë (>60 ml) in de voorgaande drie maanden moeten zorgvuldig worden gemonitord en in geval van ernstige hemoptoë (acute bloeding \geq 240 ml in 24 uur of recidiverende bloeding van \geq 100 ml/dag in de loop van een aantal dagen) moet gebruik van mannitol worden stopgezet. Het opnieuw starten of stopzetten van mannitol na kleinere episoden van hemoptoë moet worden gebaseerd op klinische beoordeling. Indien er aanwijzingen zijn voor door de behandeling geïnduceerd bronchospasme moet de arts zorgvuldig beoordelen of de voordelen van verder gebruik van mannitol opwegen tegen de risico's voor de patiënt. Bronchospasme moet worden behandeld met een bronchodilator of zoals medisch aangewezen.

Overig:

Patiënten moeten tijdens de behandeling worden geleerd de inhalator op juiste wijze te gebruiken.

Hypertoon zout

Voor verneveld hypertoon zout is geen testdosis nodig. Verder is er geen informatie beschikbaar over de toepasbaarheid ervan.

Discussie.

De noodzaak voor een testdosis bij mannitol beperkt de toepasbaarheid vergeleken met verneveld hypertoon zout, omdat het optreden van bronchiale hyperreactiviteit ertoe leidt dat patiënten niet in aanmerking komen voor verdere behandeling.

Conclusie.

De noodzaak voor een testdosis mannitol duidt op een klinisch relevant kleinere toepasbaarheid vergeleken met verneveld hypertoon zout.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van mannitol en verneveld hypertoon zout¹⁰

	<i>Mannitol</i>	<i>Hypertoon zout*</i>
toedieningswijze	Inhalatie	Inhalatie
toedieningsfrequentie	2dd 10 inhalaties	

* Volgens de Nederlandse richtlijn is de optimale toedieningsfrequentie onbekend.²

Discussie.

Beide middelen worden middels inhalatie toegediend. Het gebruiksgemak van hypertoon zout wordt beperkt door sterilisatie van de vernevelaar. De aanbevolen dosering mannitol is tweemaal daags 10 inhalaties. Hoewel het niet bekend is wat de optimale toedieningsfrequentie van hypertoon zout is, is het niet aannemelijk dat een mogelijk verschil hierin tussen hypertoon zout en mannitol tot een relevant verschil in gebruiksgemak zal leiden.

Conclusie.

Het gebruiksgemak van mannitol en verneveld hypertoon zout is gelijk.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

De kwaliteit van het bewijs van de therapeutische waarde van mannitol vergeleken met verneveld hypertoon zout is onvoldoende vanwege inconsistentie van de gunstige effecten tussen de studies van mannitol en de hoge uitval binnen die studies (voor een belangrijk deel als gevolg van ongunstige effecten) en de indirecte vergelijking die plaatsvindt op basis van patiënten met verschillen in baselinekarakteristieken. De noodzaak voor een testdosis mannitol duidt op een klinisch relevant kleinere toepasbaarheid vergeleken met verneveld hypertoon zout.

Bijeenomen kan daarom geconcludeerd worden dat bij de behandeling van cystische fibrose mannitol, toegevoegd aan de bestaande behandeling, een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van verneveld hypertoon zout, toegevoegd aan de bestaande behandeling, vanwege onvoldoende bewijs voor wat betreft gunstige effecten, ernstigere ongunstige effecten en klinisch relevante nadelige verschillen in toepasbaarheid.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

"Bronchitol® heeft een therapeutische meerwaarde en is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel."

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Mannitol, toegevoegd aan de bestaande behandeling, heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van verneveld hypertoon zout, toegevoegd aan de bestaande behandeling, vanwege onvoldoende bewijs.

5. Literatuur

1. Belt ECM van de, Kraan J, Bouman K. Klinische manifestaties cystische fibrose bij volwassen patiënten. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2009;153:B155.
2. CBO. Richtlijn diagnostiek en behandeling cystic fibrosis. 2009. via <http://www.diliguide.nl/document/2326/file/pdf/>.
3. Heijerman HGM, Jonge HR de. Expressie van het cystische-fibrose-gen in de longen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2004;148:816-9.
4. Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie: rapportage over het jaar 2012. 2013. via <http://www.cfonderzoek.nl/bestanden/cf-registratie/rapportage2012.pdf>.
5. Zorginstituut Nederland. Hypertoon zout vernevelen bij cystische fibrose per januari 2010 vergoed. 2010. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2009/0906-hypertoon-zout-vernevelen-bij-cystische-fibrose-per-januari-2010-vergoed/0906-hypertoon-zout-vernevelen-bij-cystische-fibrose-per-januari-2010-vergoed/Hypertoon+zout+vernevelen+bij+Cystische+Fibrose+per+januari+2010+vergoed.pdf>.
6. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD001506.
7. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD001506.
8. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 2006;354:229-40.
9. Zorginstituut Nederland. Vervolgadvies mucolytica. 2009. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2009/0906-vervolgadvies-vergoeding-mucolytica/0906-vervolgadvies-vergoeding-mucolytica/Vervolgadvies+vergoeding+mucolytica.pdf>.
10. EMA. SPC mannitol (Bronchitol). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001252/WC500130592.pdf.
11. EMA. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017055.pdf.
12. EMA. EPAR mannitol (Bronchitol). 2012. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001252/WC500130591.pdf.
13. Stehouwer, et al., (eds) . Interne geneeskunde. 14. Houten: Bohn Stafleu van Lochum, 2010.
14. Eng PA, Morton J, Douglass JA, et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1996;21:77-83.
15. Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. Eur Respir J 2011;38:1071-80.
16. Aitken ML, Bellon G, De BK, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:645-52.

17. Bilton D, Bellon G, Charlton B, et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013;12:367-76.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 28 juli 2014.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Huidig FK-advies:

(...)

Voor de toepassing van acetylcysteïne bij de onderhoudsbehandeling van COPD en bij cystische fibrose is geen plaats meer.

Van dornase α is aangetoond dat het bij een aantal patiënten gemiddeld een geringe verbetering geeft van de longfunctie bij cystische-fibrosepatiënten. Wat de klinische betekenis hiervan is, is vooralsnog niet duidelijk. Gegevens ontbreken of dit effect op de lange termijn (> 2 j.) blijft bestaan. Een behandeling met dornase α dient door of in overleg met een CF-centrum te worden gestart. Uit onderzoek bij kinderen is gebleken dat een vroege significante verbetering van de FEV₁ een goede voorspellende waarde is; indien na een proefbehandeling van twee maanden geen verbetering optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te staken.

Voorstel voorlopig FK-advies:

(...)

Voor de toepassing van acetylcysteïne bij de onderhoudsbehandeling van COPD en bij cystische fibrose is geen plaats meer.

Van dornase α is aangetoond dat het bij een aantal patiënten gemiddeld een geringe verbetering geeft van de longfunctie bij cystische-fibrosepatiënten. Wat de klinische betekenis hiervan is, is vooralsnog niet duidelijk. Gegevens ontbreken of dit effect op de lange termijn (> 2 j.) blijft bestaan. Een behandeling met dornase α dient door of in overleg met een CF-centrum te worden gestart. Uit onderzoek bij kinderen is gebleken dat een vroege significante verbetering van de FEV₁ een goede voorspellende waarde is; indien na een proefbehandeling van twee maanden geen verbetering optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te staken.

Tevens kan worden gekozen voor behandeling met verneveld hypertoon zout (medisch hulpmiddel of als magistrale bereiding in de apotheek). Er is momenteel onvoldoende bewijs voor een plaats voor geïnhaleerd mannitol in de behandeling.

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: mannitol (Bronchitol®)

Besproken op: 26 mei en 28 juli 2014

Eerste bespreking

26 mei 2014

mannitol (Bronchitol®), 1B

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Mannitol kan als poeder worden geïnhaled bij patiënten met cystische fibrose als mucolytische therapie, als aanvulling op de 'best mogelijke' bestaande behandeling van cystische fibrose. De claim van de fabrikant is therapeutische meerwaarde. Er is geen vergelijkende behandeling gespecificeerd. In Nederland is de standaardbehandeling, waarmee in deze beoordeling is vergeleken, hypertoon zout.

Mannitol is niet in direct vergelijkend onderzoek tegen hypertoon zout onderzocht. Mannitol is in twee gerandomiseerde studies vergeleken ten opzichte van een subtherapeutische dosis mannitol. Dit is gedaan omwille van de blinding en in beide armen als aanvulling op een optimaal ingestelde bestaande behandeling. Beide behandelingen laten slechts kleine verschillen zien ten opzichte van hun respectievelijke controles. Omdat het mede hierdoor onwaarschijnlijk is dat klinisch relevante verschillen tussen beide behandelingen kunnen worden aangetoond, is de conceptconclusie die voorligt een gelijke therapeutische waarde van mannitol vergeleken met hypertoon zout.

FT-rapport

Discussie

Een commissielid geeft aan dat klinisch relevante verschillen tussen mannitol hypertoon zout niet te bepalen is, vanwege de zwakke studies. Zo valt 35% van de patiënten uit in een studie en laten de studies weinig effect zien. Het commissielid is van mening dat het middel een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van hypertoon zout. Hypertoon zout is positief beoordeeld omdat het wel op de eindpunten van kwaliteit van leven en exacerbaties scoort. Een ander commissielid deelt het oordeel van het commissielid om het oordeel therapeutische minderwaarde te geven. Dit commissielid voegt toe dat er sprake is van een beperktere toepasbaarheid van mannitol vanwege de noodzaak voor een testdosis bij gebruik van mannitol, waarvan de voorspellende waarde beperkt is. Tevens kan worden meegewogen dat bij mannitol, ten opzichte van hypertoon zout, de ernstige ongunstige effecten hemoptoë, bronchospasmen en bronchoconstrictie zijn geconstateerd. Verder heeft het commissielid nog een methodologische vraagstelling met betrekking tot de dosering. In de studies wordt in de controlearm gebruik gemaakt van een subtherapeutische dosering van mannitol (50 mg 2dd), in de actieve arm 400 mg 2dd. In de controlearm wordt 50 mg tweemaal daags voorgeschreven. Dit kan tot gevolg hebben dat het verschil in ongunstige effecten tussen beide behandelarmen wordt onderschat. Het voorstel is om deze constatering aan het rapport toe te voegen. De fabrikant ziet in haar dossier een plek voor het middel na het falen met hypertoon zout. Dit is echter niet in de claim opgenomen. Het commissielid geeft aan, op basis van de voorliggende gegevens, hier ook geen plaats voor het middel te zien en er wordt hiervoor ook geen onderbouwing door de fabrikant gegeven.

FT-rapport

Besluit

De conceptconclusie van de WAR luidt dat de behandeling van volwassen patiënten met cystische fibrose mannitol, toegevoegd aan de bestaande behandeling een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van verneveld hypertoon zout, toegevoegd aan de bestaande behandeling.

KCR

Inleiding

Het Zorginstituut heeft na een eerdere afwijzing in maart 2014 een FE-vrijstelling toegekend ondanks het hogere kostenbeslag (€2,57 miljoen) dan het doorgaans gehanteerde maximum van €2,5 miljoen. Dit heeft te maken met dat de fabrikant de prijs van mannitol met 30% heeft laten dalen ten opzichte van de oorspronkelijke prijs. Bij de FE-vrijstelling is wel aangegeven dat het Zorginstituut de mogelijkheid behoudt om alsnog een FE-dossier op te vragen, bijvoorbeeld bij een hogere omzet van mannitol dan geraamd.

KCR

Discussie

Een commissielid mist in de kostenconsequentieraming de besparingen vanwege de substitutie voor de kosten van hypertoon zout. Het Zorginstituut geeft aan omdat het een marginale bereiding betreft deze kosten niet bekend zijn. Het commissielid stelt voor om ook een worstcase scenario waarin wordt uitgegaan van 100% therapietrouw en 100% marktpenetratie in het rapport op te nemen en deze ook in de conclusie te vermelden.

KCR

Besluit

In de KCR is er uitgegaan van een therapietrouw van 75% en een marktpenetratie van 60%. Daarnaast is 10% van de patiënten niet geschikt en 10% overgevoelig voor mannitol.

De opname van mannitol bij een gelijke therapeutische waarde op lijst 1B zou gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,57 miljoen. Omdat de WAR tot het concept oordeel therapeutische minderwaarde is gekomen, vervalt de KCR.

Tweede bespreking

28 juli 2014

mannitol (Bronchitol®), 1B;

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Van de belanghebbende partijen die het FT-rapport toegestuurd hebben gekregen, heeft alleen de beroepsgroep niet gereageerd. De fabrikant heeft een uitgebreide reactie gegeven en is het oneens met de conclusies, onderbouwingen en interpretaties in het FT-rapport. De reactie van de fabrikant heeft geleid tot een toevoeging over de subgroep volwassenen in het FT-rapport, maar niet tot inhoudelijke wijzingen.

Discussie

De WAR kan zich vinden in de toevoeging van de fabrikant in het FT-rapport en de wijze waarop het Zorginstituut heeft gereageerd in de antwoordbrief op de reactie van de fabrikant.

Besluit

De WAR oordeelt dat bij de behandeling van volwassen patiënten met cystische fibrose mannitol, toegevoegd aan de bestaande behandeling, een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van verneveld hypertoon zout, toegevoegd aan de bestaande behandeling, vanwege onvoldoende bewijs. Het advies is: geen opname in het GVS.