



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg II

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
ppasman@zinl.nl

2020051391

Datum 15 december 2020
Betreft Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal)

Onze referentie
2020051391

Geachte mevrouw Van Ark,

In uw brief van 7 september 2020 (CIBG-20-0910) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toets uit te voeren via de parallelle procedure CBG-ZIN over de vergoedingsaanvraag van het middel amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) voor opname in het GVS. In de pilot Parallelle Procedure CBG-ZIN is het vergoedingstraject gestart terwijl het registratietraject nog niet was afgerond. Geneesmiddelen die deze parallelle procedure doorlopen, in plaats van de huidige sequentiële procedures, komen hierdoor sneller beschikbaar voor de patiënt. De EMA registratie van amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) is op 18 november 2020 gepubliceerd op de EMA website. Dit is normaal gesproken het moment dat een vergoedingsdossier kan worden ingediend. Vanwege de parallelle procedure kan het Zorginstituut nu meteen na registratie een uitspraak doen over de vergoeding. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) is een weesgeneesmiddel en is geregistreerd voor *de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben.*
De officiële richtlijnen over het adequate gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) moet worden toegediend samen met andere antibacteriële middelen die geschikt zijn voor de behandeling van longziekten die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex. De aanbevolen dosering is één flacon (590 mg) die eenmaal daags door orale inhalatie wordt toegediend. De behandeling moet gedurende 12 maanden na sputumkweekconversie worden voortgezet. De maximale duur van de behandeling

met geïnhalerde liposomale amikacine mag niet langer dan 18 maanden zijn. Indien na maximaal 6 maanden behandeling sputumkweekconversie niet bevestigd is dient de behandeling met ALIS te worden gestopt.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
15 december 2020

Onze referentie
2020051391

Toets onderlinge vervangbaarheid

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie waarvoor amikacine liposomale suspensie voor inhalatie geregistreerd is. ALIS is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

Op grond van bovenstaande kan ALIS niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of amikacine liposomale suspensie voor inhalatie in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Conclusie therapeutische waarde

In één direct vergelijkende gerandomiseerde open-label fase III studie zijn de gunstige en ongunstige effecten van ALIS, toegevoegd aan een antibacterieel behandelingschema, onderzocht bij de behandeling van patiënten met bovengenoemde indicatie. Behandeling met ALIS resulteert in een groter aantal patiënten (13%) met aanhoudende kweekconversie (tot 3 maanden na stopzetting van de behandeling) ten opzichte van patiënten die met een antibacterieel behandelingschema behandeld werden (0%). Wel gaat de behandeling met ALIS gepaard met meer ongunstige effecten (respectievelijk 98% vs 91%) en een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten. Daarentegen moet er rekening mee gehouden worden dat de patiënten waarvoor ALIS is geregistreerd een duidelijke onvervulde behandelbehoefte (unmet medical need) hebben. De 5-jaars mortaliteit van patiënten met deze NTM longziekte wordt op ongeveer 27% geschat en er is sprake van een verminderde kwaliteit van leven bij deze patiënten.

Het verschil in aantal patiënten met een aanhoudende kweekconversie is de belangrijkste uitkomstmaat. Bij aanhoudende kweekconversie kunnen patiënten stoppen met het antibiotische behandelingschema voor de MAC longinfectie. Het Zorginstituut ziet, alsmede de medische experts, het verschil in het aantal patiënten met aanhoudende kweekconversie als klinisch relevant. Wel blijft de kanttekening dat aanhoudende kweekconversie maar bij 13% (ongeveer 1 op de 8) van de patiënten zal optreden en de vertaling van aanhoudende kweekconversie naar een klinisch voordeel voor patiënten alleen indirect aangetoond is.

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, tot de eindconclusie gekomen dat amikacine liposomale suspensie voor inhalatie toegevoegd aan een antibacterieel behandelingschema een meerwaarde heeft bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben.

Budget impact analyse

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, behandelduur, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van ALIS bij behandeling van persisterende *Mycobacterium Avium*-complex longinfectie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het

farmaciebudget van €5,7 tot €6,9 miljoen afhankelijk van de behandelduur. Het gaat hierbij om 70 patiënten in het derde jaar na opname in het basispakket. Uitgaande van een gemiddelde behandelduur van 7,7 maanden zijn de kosten per patiënt €86.523 en bij een behandelduur van 9,6 maanden zijn de kosten per patiënt €107.873.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
15 december 2020

Onze referentie
2020051391

Gepast gebruik

In de SmPC staat aangegeven dat de behandeling met ALIS moet worden ingesteld en gegeven door artsen met ervaring in de behandeling van niet-tuberculeuze longziektes die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex. De registratiehouder stelt voor om de behandeling met ALIS te koppelen aan een bespreking van de patiënt binnen het Multidisciplinaire Overleg dat het NTM-Expertisecentrum elke 2 weken aanbiedt. Dit vinden zij met name van belang om beter vast te leggen of de patiënt een kandidaat is voor behandeling met ALIS, en om zo de juiste adviezen en 'supervisie' te verkrijgen, in het bijzonder op het vlak van het managen van de bijwerkingen. Ook de beroepsgroep en de patiëntenvereniging geven aan dat het van belang is om behandeling te centraliseren in expertisecentra.


Advies over opname in het GVS

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS; Arikayce® liposomaal) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om ALIS op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Opname op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten.

Voorwaarde amikacine liposomale suspensie

Uitsluitend voor een verzekerde met een niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfectie die wordt veroorzaakt door *Mycobacterium avium*-complex, geen cystische fibrose heeft en die geen kweekconversie heeft bereikt na een behandeling van ten minste 6 maanden met een op de richtlijn gebaseerd antibacterieel schema overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport
Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie
(Arikayce® liposomaal)

onderdeel van de vervolfbeoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 23 november 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019058828
Volgnummer	2020029199
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Nederlof
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal)—5
1.2	Voorstel fabrikant opname GVS—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2	Gelijke toedieningsweg—7
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A—7
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9
3.1	Beoordeling therapeutische waarde—9
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit—10
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming—10
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B—10
4	Conclusie plaatsing in GVS—11
5	Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 7 september 2020 verzoekt de minister voor Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren via de parallelle procedure CBG-ZIN over het geneesmiddel amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal).

1.1 Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal)

Samenstelling

Iedere flacon bevat amikacinesulfaat equivalent aan 590 mg amikacine in een liposomale formulering. De gemiddelde afgeleverde dosis per flacon is ongeveer 312 mg amikacine.

Arikayce® liposomaal wordt geleverd in een verpakking met 28 flacons, met 1 Lamira vernevelaar (het 'handset'-gedeelte) en 4 membranen voor het maken van de aerosolen.

Geregistreerde indicatie

Arikayce® liposomaal is geïndiceerd voor de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*- Complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben.

Dosering

De aanbevolen dosering is een flacon (590 mg) eenmaal daags door middel van orale inhalatie. De behandeling met liposomaal geïnhaled amikacine, in combinatie met een antibacterieel behandelingschema, dient gedurende 12 maanden te worden gecontinueerd na kweekconversie. Behandeling met amikacine liposomale suspensie voor inhalatie dient na 6 maanden te worden gestaakt, indien er nog geen kweekconversie is opgetreden. De maximale behandelduur is 18 maanden.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van amikacine liposomale suspensie voor inhalatie is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie waarvoor amikacine liposomale suspensie voor inhalatie geregistreerd is: de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-Complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben. De werkzame stof amikacine is wel in het GVS opgenomen als amikacine intraveneus. Echter niet voor bovengenoemde indicatie. Aangezien amikacine intraveneus systemisch werkt en amikacine liposomale inhalatie een lokaal werkend middel is, komt vanwege een verschil in de toedieningsweg amikacine intraveneus niet in aanmerking voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid.

Amikacine is een aminoglycoside. Aminoglycosiden die als vernevelvloeistof geregistreerd zijn (tobramycine, levofloxacin, colistine, aztreonam), worden niet toegepast bij patiënten met MAC longinfecties. Deze geneesmiddelen zijn niet geregistreerd voor de behandeling van MAC longinfecties en worden niet genoemd in richtlijnen of gepubliceerde wetenschappelijke studies over de behandeling van MAC longinfecties.

In het GVS zijn dus geen geneesmiddelen opgenomen die in aanmerking komen voor toetsing voor onderlinge vervangbaarheid met amikacine liposomale suspensie voor inhalatie.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

- 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing
- 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing
- 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing
- 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of amikacine liposomale suspensie voor inhalatie in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

In één direct vergelijkende gerandomiseerde open-label fase III studie zijn de gunstige en ongunstige effecten van ALIS + MDR onderzocht ten opzichte van MDR bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassen patiënten die geen cystische fibrose hebben en die nog positieve kweken hadden na 6 maanden MDR behandeling. ^[1]

Gunstige effecten

Behandeling met ALIS + MDR resulteert in een groter aantal patiënten (13%) met aanhoudende kweekconversie (tot 3 maanden na stopzetting van de behandeling) ten opzichte van met MDR behandelde patiënten (0%). Daarbij moet rekening gehouden worden dat de patiënten waarvoor ALIS is geregistreerd een duidelijke onvervulde behandelbehoefte (unmet medical need) hebben. De 5-jaars mortaliteit wordt op ongeveer 27% geschat en er is sprake van een verminderde kwaliteit van leven bij deze patiënten. In een exploratieve analyse lijkt het bereiken van een negatieve kweek geassocieerd te zijn met een toename van het loopvermogen. In de gehele studiebevolking is het echter onduidelijk of behandeling met ALIS + MDR resulteert in een klinisch relevant verschil van het loopvermogen of de kwaliteit van leven ten opzichte van MDR. De uitkomstmaat voor het loopvermogen is ongevalideerd bij patiënten met MAC-longinfecties. De SGRQ is wel bij deze patiëntengroep gevalideerd, maar niet om een verschil na behandeling aan te tonen. Het verschil in aantal patiënten met een aanhoudende kweekconversie is hierdoor de belangrijkste uitkomstmaat. Bij aanhoudende kweekconversie kunnen patiënten stoppen met het antibiotische behandelingschema voor de MAC longinfectie. Daarnaast worden in de literatuur lagere mortaliteitscijfers, een verminderde verslechtering van het radiologisch beeld en een mindere verslechtering van de longfunctie gerapporteerd bij patiënten met aanhoudende kweekconversie. Om deze reden ziet het Zorginstituut, alsmede de medische experts, het verschil in het aantal patiënten met aanhoudende kweekconversie als klinisch relevant. Wel blijft de kanttekening dat aanhoudende kweekconversie maar bij 13% (ongeveer 1 op de 8) van de patiënten zal optreden en de vertaling van aanhoudende kweekconversie naar een klinisch voordeel voor patiënten alleen indirect aangetoond is.

Ongunstige effecten

Behandeling met ALIS + MDR en MDR gaan gepaard met veel ongunstige effecten, (respectievelijk 98% bij ALIS + MDR en 91% bij MDR). Het aantal interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten is onbekend. Behandeling met ALIS + MDR resulteert in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met MDR.

De ervaring met ALIS is beperkt en met MDR ruim. De toepasbaarheid is acceptabel. Aangezien ALIS zal toegevoegd worden aan de behandeling, is het gebruiksgemak verminderd ten opzichte van MDR.

Conclusie:

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat amikacine liposomale suspensie voor inhalatie toegevoegd aan MDR een meerwaarde heeft bij de

behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een vrijstelling verleend.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Conclusie:

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, behandelduur, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van amikacine liposomale inhalatie suspensie (Arikayce® liposomaal) bij behandeling van persisterende *Mycobacterium Avium*-complex longinfectie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €5,7 tot €6,9 miljoen afhankelijk van de behandelduur. Het gaat hierbij om 70 patiënten in het derde jaar na opname in het basispakket. Uitgaande van een gemiddelde behandelduur van 7,7 maanden zijn de kosten per patiënt €86.523 en bij een behandelduur van 9,6 maanden zijn de kosten per patiënt €107.873.

Hierbij bestaat onzekerheid over de Nederlandse prevalentie van MAC-longziekte, de groei van deze prevalentie, het behandelingsalgoritme, de marktpenetratie, het percentage patiënten met een persistente infectie en de verwachte behandelduur met ALIS.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) heeft een therapeutische meerwaarde als toevoeging aan een antibacterieel behandelingschema bij patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex en kan op bijlage 1B worden geplaatst. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van €5,7 tot €6,9 miljoen in het 3^e jaar afhankelijk van de behandelduur.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. ALIS heeft een therapeutische meerwaarde als toevoeging aan een antibacterieel behandelingschema bij patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex en komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Opname op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten.

5 Literatuur

- 1 Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben. 2020
- 2 Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse van amikacine liposomale inhalatie suspensie (Arikayce®) voor de behandeling van persisterende Mycobacterium Avium Complex longinfectie. 2020



Farmacotherapeutisch rapport amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 23 november 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019058828
Volgnummer	2020029301
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasma, plv. secretaris PPasma@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Nederlof
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 17

2.1 Vraagstelling 17

2.2 Zoekstrategie 19

2.3 Selectiecriteria 19

3 Resultaten 21

3.1 Resultaten literatuursearch 21

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 22

3.3 Gunstige effecten interventie 22

3.4 Ongunstige effecten 29

3.5 Ervaring 31

3.6 Toepasbaarheid 32

3.7 Gebruiksgemak 33

4 Eindbeoordeling 35

4.1 Bespreking relevante aspecten 35

4.2 Eindconclusie 35

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 37

5.1 Oud advies 37

5.2 Nieuw advies 37

Appendix 1: Resultaten CT scans bij het eind van de behandeling (±14 dagen) ten opzichte van baseline op basis van een clinical study report van de INS-212 studie 39

Bijlage 1: Zoekstrategie 41

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 43

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 45

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 47

Bijlage 5: Baseline tabel 49

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 51

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 53

Literatuur 55

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
6MWT	6 Minuten Wandeltest
ALIS	Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie
ATS	American Thoracic Society
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronisch obstructief longlijden
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HR	Hazard ratio
iv	Intraveneus
MAC	Mycobacterium avium Complex
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MDR	Multi drug regime
NTM	Niet-tuberculeuze mycobacteriën
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SAG	Scientific Advisory Group
SD	Standaarddeviatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van toevoeging van amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) aan een antibacterieel behandelingschema (MDR) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij volwassenen die geen cystische fibrose hebben en die nog positieve kweken hadden na 6 maanden MDR behandeling. De toevoeging van amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) aan MDR is daarbij vergeleken met MDR alleen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat amikacine liposomale suspensie voor inhalatie een meerwaarde heeft bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 23 november 2020.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Amikacine liposomale dispersie voor vernevelaar (Arikayce® liposomaal)</i></p>
<p><i>Geregistreerde indicatie^[1]:</i></p> <p>ALIS is geregistreerd voor de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het <i>Mycobacterium avium</i>-complex (MAC) bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben.</p> <p>De officiële richtlijnen over het adequate gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.</p>
<p><i>Claim van de fabrikant:</i></p> <p>De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde voor ALIS als aanvulling op een op richtlijn gebaseerd regime van antibacteriële geneesmiddelen (MDR). De fabrikant geeft aan dat er geen behandeling binnen de genoemde indicatie bestaat waarmee ALIS vergeleken kan worden.</p>
<p><i>Doseringsadvies^[1]:</i></p> <p>De behandeling moet worden ingesteld en gegeven door artsen met ervaring in de behandeling van niet-tuberculeuze longziekten die worden veroorzaakt door het <i>Mycobacterium avium</i>-complex.</p> <p>ALIS moet worden toegediend samen met andere antibacteriële middelen die geschikt zijn voor de behandeling van longziekten die worden veroorzaakt door het <i>Mycobacterium avium</i>-complex.</p> <p>De aanbevolen dosering is één flacon (590 mg) die eenmaal daags door orale inhalatie wordt toegediend. Behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine, als deel van een combinatie van antibacteriële behandelingschema's, moet gedurende 12 maanden na sputumkweekconversie worden voortgezet. Behandeling mag niet langer duren dan maximaal 6 maanden als de sputumkweekconversie tegen die tijd niet is bevestigd. De maximale duur van behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine mag niet langer dan 18 maanden zijn.</p>
<p><i>Samenstelling^[1]:</i></p> <p>Elke flacon bevat amikacinesulfaat overeenkomend met 590mg amikacine in een liposomale formulering. De gemiddeld afgegeven dosis per flacon is ongeveer 312 mg amikacine.</p>
<p><i>Werkingsmechanisme^[1]:</i></p> <p>Amikacine bindt aan een specifiek receptoreiwit van de 30S-subeenheid van bacteriële ribosomen en interfereert met een initiatiecomplex tussen mRNA ('messenger RNA') en de 30S-subeenheid, wat leidt tot remming van de eiwitsynthese.</p>
<p><i>Bijzonderheden:</i></p> <p>De officiële naam van het geneesmiddel is Arikayce® liposomaal 590 mg dispersie voor vernevelaar. Aangezien het dossier is ingediend als amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS), zal dit in het dossier worden aangehouden. ALIS is een weesgeneesmiddel voor de behandeling van infecties veroorzaakt door MAC en vergelijkbare bacteriën.^[2] Op 23 juli 2020 heeft de</p>

CHMP een positieve opinie afgegeven voor amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal).^[3] Op 28 oktober 2020 heeft de Europese Commissie marktregistratie verleend. Op 18 november 2020 is de EPAR gepubliceerd op de EMA website.

Dit is het tweede geneesmiddel dat wordt beoordeeld in het kader van de pilot 'Parallele Procedures CBG-ZIN'. Dit samenwerkingsverband tussen het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en het Zorginstituut heeft tot doel om, met een meer parallelle procedure voor registratie- en vergoedingstrajecten, de tijd vanaf registratie tot en met vergoeding te verkorten.

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Mycobacteriën die infecties veroorzaken, anders dan de *Mycobacterium tuberculosis* en *Mycobacterium leprae*, worden non-tuberculeuze mycobacteriën genoemd (NTM).^[4] Onder de NTM behoort onder andere *Mycobacterium avium*-complex (MAC), dat een verzamelnaam is voor verschillende soorten mycobacteriën. Van deze mycobacteriën zijn de *Mycobacterium avium* en *Mycobacterium intracellulare* de belangrijkste pathogenen voor de mens.^[5] MAC komt voor in water, huisstof en in de grond.^[5] Er wordt aangenomen dat infecties die veroorzaakt worden door MAC via het milieu door ingestie, inhalatie of huidcontact worden opgedaan.^[6] Ondanks dat de MAC wijdverspreid zijn in het milieu en blootstelling aan deze organismen onvermijdelijk is, is MAC longziekte relatief zeldzaam.^[7] Hoewel patiënten met chronische longziekten in het bijzonder vatbaar zijn voor NTM-longziekte, hebben veel getroffen patiënten geen duidelijke risicofactoren.^[8]

MAC longinfecties treden voornamelijk op in de vorm van een fibrocavitaire (holtevormende) ziekte of nodulaire bronchiëctatische ziekte.^[9] Bij de holtevormende vorm hebben patiënten cavitaire laesies voornamelijk in de bovenste lobben van de longen, met radiografische bevindingen die vergelijkbaar zijn met die van longtuberculose.^[4] Deze vorm vertoont een relatief snel verloop en ontwikkelt zich vaker bij oudere mannen die gerookt hebben of bij patiënten met onderliggende longaandoeningen.^[4] Bij de nodulaire bronchiëctatische vorm hebben patiënten met name multifocale bronchiëctasie, clusters van kleine knobbeltjes en vertakkende lineaire structuren die vaak voorkomen in de rechter middenkwab en het linguale segment van de linker bovenste kwab.^[4] De nodulaire bronchiëctatische ziekte treedt met name op bij oudere patiënten, voornamelijk vrouwen zonder historie van longaandoeningen met een lagere body mass index (BMI), minder lichaamsvet en ze hebben vaker scoliose (een zijdelingse verkromming van de rug) of pectus excavatum (een trechterborst).^[10, 4]

Bij een NTM isolaat is de mycobacterie zichtbaar in de kweek, maar er hoeft geen sprake te zijn van longziekte. Om de diagnose van een NTM longinfectie vast te stellen dient te worden voldaan aan de klinische, radiologische en microbiologische criteria van de American Thoracic Society (ATS) (tabel 1).^[11]

Tabel 1: Klinische en microbiologische criteria voor diagnose van NTM longziekte

Klinisch	Pulmonale of systemische symptomen	
Radiologisch	Nodulaire of cavitaire opaciteiten op de röntgenfoto van de borstkas, of een hoge resolutie CT scan die bronchiëctasie met verscheidene kleine nodules toont	Alle 3 vereist
En	Verantwoorde uitsluiting van andere diagnoses	
Microbiologisch	1. Positieve kweekresultaten van tenminste twee opgehoeste sputummonsters. Als de resultaten niet diagnosticeerbaar zijn, overweeg dan herhaalde sputum zuurvaste staven (AFB) uitstrijkjes en kweken Of	

-
2. Positieve kweekresultaten van tenminste een bronchiale spoeling of lavage
 - of
 3. Transbronchiale of andere longbiopsie met mycobacteriële histologische kenmerken (granulomateuze ontsteking of AFB) en positieve kweek voor NTM of een biopsie die mycobacteriële histologische kenmerken (granulomateuze ontsteking of AFB) en een of meer sputum of bronchiale spoelingen met een positieve kweek voor NTM
-

1.2.2

Symptomen en ernst

De meest voorkomende symptomen bestaan uit hoesten, met of zonder het ophoesten van sputum en soms met bloed, gewichtsverlies, kortademigheid en koorts.^[12, 13] De kwaliteit van leven van patiënten met een NTM longziekte is vaak verminderd ten opzichte van patiënten zonder NTM longziekte en is gecorreleerd aan de longfunctie van patiënten.^[14, 15]

De 5-jaars mortaliteit, ongerelateerd aan de oorzaak, kan geschat worden op ongeveer 27% op basis van gepoolde data.^[9] Wel is er grote variëteit in data over mortaliteit waar te nemen in verschillende populaties (variërend van ongeveer 10% tot 48%). Een slechtere prognose wordt gevonden voor mannen, patiënten met comorbiditeiten (bijvoorbeeld bij bestaande longafwijkingen), bij holtevormende longziekte en bij patiënten die aan de ATS criteria voldeden ten opzichte van patiënten met alleen een NTM isolaat. De mortaliteit lijkt relatief lager bij Aziaten, wat mogelijk ook gerelateerd kan zijn aan een hogere incidentie van de nodulaire bronchiëctatische variant.^[9]

1.2.3

Prevalentie en incidentie

De incidentie van longinfecties met NTM en met name MAC longinfecties neemt wereldwijd toe.^[16] De oorzaken hiervoor zijn niet duidelijk, maar genoemd worden onder andere een toegenomen aandacht bij medici, verbeterde diagnostische procedures, vergrijzende populatie en een toegenomen incidentie van predisponerende longaandoeningen, zoals chronisch obstructief longlijden (COPD).^[17] Er zijn geen recente publicaties over de prevalentie en incidentie in Nederland. Cijfers hierover zijn ook lastig te interpreteren, omdat niet alle patiënten initieel worden gediagnosticeerd met een NTM longinfectie en MAC isolaten niet altijd een MAC longinfectie veroorzaken. In Duitsland was jaarlijkse prevalentie van NTM longinfecties van ongeveer 3/100.000 inwoners.^[18]

Wel zijn er getallen gepubliceerd over het aantal patiënten in de regio van Arnhem en Nijmegen voor de periode van januari 1999 tot januari 2015. Van de 212 patiënten bij wie er in deze periode een pulmonaal NTM isolaat werd gevonden, werd er bij 85 patiënten (40%) een MAC isolaat gevonden. Van deze patiënten was er bij 26 (31%) sprake van een MAC longinfectie op basis van de ATS criteria.^[19] Patiënten ontwikkelden vaker een MAC longinfectie bij *M. avium* (24 van de 59 patiënten), dan bij *M. intracellulare* (2 van de 16 patiënten). De holtevormende variant kwam vaker voor bij deze patiënten (13 patiënten) ten opzichte van de nodulaire bronchiëctatische variant (4 patiënten).^[19]

De gemiddelde leeftijd van patiënten en geslacht van patiënten in Nederland is niet bekend. Op basis van internationale publicaties gaat het Zorginstituut ervan uit dat de gemiddelde leeftijd ongeveer 70 jaar is en dat MAC longziekte vaker voorkomt bij vrouwen ($\pm 70\%$ - 75%).^[20, 21] In internationale publicaties wordt genoemd dat de meeste patiënten worden gediagnosticeerd met de nodulair bronchiëctatische variant ($>80\%$) en relatief kleiner deel met de holtevormende variant ($<20\%$).^[20, 21] Dit is dus tegengesteld aan de publicatie van de patiënten uit de regio van Arnhem en Nijmegen.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er bestaan geen geregistreerde geneesmiddelen voor de behandeling van MAC longinfecties. Alle medicatie wordt off-label ingezet. Er bestaat geen gepubliceerde Nederlandse richtlijn voor de behandeling van MAC-longinfecties. Er zijn twee gepubliceerde internationale richtlijnen voor de behandeling van MAC longinfecties, bestaande uit de richtlijn van de British Thoracic Society uit 2017 en de richtlijn van internationale verenigen van respiratoire geneeskunde en infectieziekten waaronder de American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) en Infectious Diseases Society of America (IDSA) uit 2020.^[22, 11] De beroepsgroep geeft aan dat de behandeling in de Nederlandse praktijk is gebaseerd op de richtlijn van de ATS/ERS/ESCMID/IDSA. Om deze reden worden de belangrijkste aanbevelingen van deze richtlijn hieronder weergegeven, met daarnaast de behandeling in de Nederlandse praktijk, zoals deze door de behandelaren is beschreven.

ATS/ERS/ESCMID/IDSA richtlijn (2020) ^[11]

In deze richtlijn worden adviezen beschreven voor patiënten met een NTM longinfectie zonder taaislijmziekte of humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Indien een patiënt voldoet aan de diagnostische criteria, betekent dit niet automatisch dat deze ook behandeld dient te worden met antibiotica. Voor het starten van een behandeling is een zorgvuldige beoordeling van de pathogeniciteit van het organisme en de symptomen van de patiënt benodigd en dienen de voor- en nadelen van de therapie, wensen van de patiënt en behandeldoelen te worden besproken. Soms kan "watchful waiting" de voorkeursbehandeling zijn.

In deze richtlijn wordt geadviseerd om te starten met een behandeling bij patiënten die aan de diagnostische criteria van een NTM longziekte voldoen, met name bij positieve zuurvaste staven in sputum uitstrijkjes en/of holtevormende longziekte. Bij patiënten met een macrolide gevoelige MAC longziekte, wordt een antibacterieel behandelingschema aangeraden bestaande uit een macrolide, rifampicine en ethambutol. Van de macroliden wordt bij voorkeur azitromycine voorgeschreven. Claritromycine is een alternatief voor azitromycine wanneer azitromycine niet beschikbaar is of niet getolereerd wordt (Tabel 2).

Tabel 2: Aanbevolen behandeling voor *Mycobacterium avium complex* volgens de ATS/ERS/ESCMID/IDSA richtlijn

<i>M. avium complex</i>	Aantal geneesmiddelen	Aanbevolen behandeling ^a
Nodulair-bronchiëctatisch	3	3x per week azitromycine 500mg (of 2x per week claritromycine 500mg) 3x per week rifampicine 600mg (of 3x per week rifabutine 300mg) 3x per week ethambutol 25mg/kg/dag
Holtevormend	≥3	1x daags azitromycine 250-500mg (of 2x per week claritromycine 500mg) 1x daags rifampicine 10mg/kg/dag (450mg of 600 mg/dag) (of 1x daags rifabutine 150-300mg, 150mg bij claritromycine) 1x daags ethambutol 15mg/kg/dag 1x daags amikacine IV 10-15mg/kg/dag (of 3x per week 15-25mg/kg) op basis van de geneesmiddelspiegel (of 1x daags streptomycine 10-15mg/kg/dag of 3x per week 15-25mg/kg/dag op basis van de geneesmiddelspiegel) ^b
Refractair ^c	≥4	1x daags azitromycine 250-500mg (of 2x per week claritromycine

500mg)
1x daags rifampicine 10mg/kg/dag (450mg of 600 mg/dag) (of 1x daags rifabutine 150-300mg, 150mg bij claritromycine)
1x daags ethambutol 15mg/kg/dag
1x daags amikacine liposomale inhalatie suspensie 500mg of
1x daags amikacine IV 10-15mg/kg/dag (of 3x per week 15-25mg/kg) op basis van de geneesmiddelspiegel (of 1x daags streptomycine 10-15mg/kg/dag of 3x per week 15-25mg/kg/dag op basis van de geneesmiddelspiegel) ^b

^a Alternatieve behandelingen voor patiënten met een intolerantie of die resistent zijn voor de eerstelijns geneesmiddelen bestaan uit clofazimine, moxifloxacin en linezolid. Sommige experts zouden bedaquiline of tedizolid overwegen.

^b Overweeg voor holtevormende, uitgebreide nodulaire/bronchiëctatische ziekte of macrolide-resistent MAC.

^c Refractaire ziekte wordt gedefinieerd als een blijvend positieve sputumkweek na 6 maanden behandeling met een op de richtlijn gebaseerde therapie. De richtlijn geeft aan dat is aangetoond dat amikacine liposomale inhalatie suspensie (ALIS) de kweekconversie verbetert wanneer dit werd toegevoegd aan een op de richtlijn gebaseerde behandeling bij patiënten met een MAC longziekte.

Een driewekelijks toediening wordt aanbevolen bij patiënten met een nodulaire/bronchiëctatische ziekte en een dagelijks macrolide-gebaseerd behandelingschema bij patiënten met holtevormende ziekte. Behandeling van patiënten die niet resistent zijn voor macroliden dient tot tenminste 12 maanden te worden gecontinueerd na kweekconversie.

Voor patiënten met een holtevormende of gevorderde/ernstige bronchiëctatische of macrolide-resistente MAC longziekte, wordt in de voetnoot van de tabel geadviseerd om parenteraal amikacine of streptomycine toe te voegen aan de initiële behandeling voor een behandelduur van tenminste twee tot drie maanden. Wanneer sputumkweken positief blijven na 6 maanden behandeling met een op de richtlijn gebaseerd antibacterieel behandelingschema, wordt het gebruik van ALIS (in Europa nog off-label) sterk aanbevolen als onderdeel van de gecontinueerde behandeling. Indien ALIS nog niet beschikbaar is, kan als alternatief de additie van parenteraal amikacine worden toegepast. Tevens wordt in de richtlijn genoemd dat systemisch gebruik van parenteraal amikacine in verband is gebracht met een hoge frequentie van nier-, auditieve en vestibulaire toxiciteit. Levering van amikacine door middel van handmatige verneveling kan een mogelijke manier zijn om de werkzaamheid te verbeteren en geneesmiddelgerelateerde toxiciteit te verminderen. Voorafgaand aan de behandeling wordt aanbevolen om te testen of de patiënt gevoelig is voor behandeling met een macrolide en/of amikacine. Bij een macrolide resistente MAC ziekte, adviseert de richtlijn om een expert te consulteren. Bij een selecte groep van patiënten (met behandelfalen, holtevormende ziekte, geneesmiddelresistente isolaten of complicaties) kan een chirurgische resectie als een adjuvante medische behandeling worden toegepast na consultatie van een expert. De operatie dient dan door een ervaren chirurg op het gebied van mycobacteriële chirurgie te worden uitgevoerd.

De Nederlandse praktijk

Tijdens een scopingoverleg met de beroepsgroep en een vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging is de behandeling patiënten met een MAC longinfectie in kaart gebracht. Tijdens dit overleg werd aandacht besteed aan zowel de niet-medicamenteuze als de medicamenteuze behandeling.

Niet-medicamenteuze behandeling

Tijdens de behandeling wordt aandacht geschonken aan de onderliggende aandoening die ervoor zorgt dat MAC tot een infectie komt. De niet medicamenteuze

behandeling wordt gegeven in combinatie met de medicamenteuze behandeling en bestaat uit een combinatie van verschillende onderdelen. Bij alle patiënten wordt er aandacht besteed aan:

- Stoppen met roken door een gespecialiseerde erkende behandelaar
- Luchtwegklaring (vernevelen met hypertoon zout)
- Advisering door een diëtist
- Fysiotherapeutische ondersteuning

Slechts een zeer selecte groep van patiënten ondergaat chirurgie (geschat op ongeveer 1 of 2 patiënten per jaar). Chirurgie wordt met name weinig uitgevoerd, omdat er maar beperkte ervaring mee is in Nederland en slechts een klein aantal patiënten hier voor in aanmerking komt.

Medicamenteuze behandeling

De Nederlandse praktijk is grotendeels gelijk aan de adviezen vanuit de herziene ATS richtlijn.

In Nederland worden patiënten met een MAC longinfectie behandeld met een multidrug regime van rifampicine 10mg/kg/dag, ethambutol 15 mg/kg/dag en azitromycine 500mg/dag. Er dient altijd behandeld te worden met ten minste 3 antibiotica. Er bestaan volgens de behandelaren geen redenen om patiënten maar met twee antibiotica te behandelen, omdat er anders een hoger risico is op resistentie.

Clofamizine (1dd 100mg) wordt gegeven indien er een contra-indicatie bestaat voor het gebruik van rifampicine.

Indien de behandeling na 6 maanden niet aanslaat wordt er nagegaan of er sprake is van resistentie, of de patiënt therapietrouw is, of er een mogelijkheid is om de therapie te intensiveren en of chirurgie mogelijk is. Vervolgens wordt overwogen om tot 12 maanden te behandelen.

De ernst van de infectie wordt bepaald aan de hand van klinische interpretatie. Met name bij ernstige holtevormende longinfecties wordt amikacine intraveneus (iv) 15mg/kg/dag in combinatie met clofamizine 1 maal daags 100mg toegepast. Clofamizine wordt toegevoegd aan amikacine iv, omdat een synergistisch effect bij gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen wordt verwacht.

De behandeling met amikacine iv wordt aanbevolen voor drie maanden. De meerwaarde van langer behandelen is niet aangetoond. Aangezien het vaak al moeilijk is om patiënten gedurende drie maanden te behandelen (vanwege ototoxiciteit), worden patiënten vaak gedurende twee tot drie maanden met amikacine iv behandeld. Slechts een beperkt aantal patiënten per jaar (ongeveer 10-15 patiënten in Nijmegen en 1-2 patiënten in Groningen) komen in aanmerking voor behandeling met amikacine iv.

In een scopingoverleg gaven behandelaren aan dat er bij ongeveer 50-70% van de patiënten die behandeld worden sprake is van genezing. Dit betekent dat de kweken gedurende de behandeling negatief blijven. Na een eerste negatieve kweek worden patiënten voor tenminste 12 maanden doorbehandeld. De behandelaren gaven ook aan dat uiteindelijk ongeveer 40% de ziekte binnen drie jaar na behandeling terug krijgt.

Beschouwing medicamenteuze behandeling

Het antibacteriële behandelingschema (MDR) dat in Nederland voornamelijk wordt toegepast bestaat uit een combinatiebehandeling van rifampicine 10mg/kg/dag, ethambutol 15 mg/kg/dag en azitromycine 500mg/dag.

Bij ernstige holtevormende longinfecties wordt amikacine intraveneus in combinatie met clofamizine toegevoegd aan de behandeling, maar dit is slechts bij een beperkt aantal patiënten per jaar het geval en wordt door de beroepsgroep dus niet gezien als standaardbehandeling. Aangezien ALIS bij een refractaire behandeling zal worden ingezet, wordt MDR bestaande uit 3 geneesmiddelen, bij voorkeur

bestaande uit rifampicine 10mg/kg/dag, ethambutol 15 mg/kg/dag en azitromycine 500mg/dag als standaardbehandeling gezien.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) toegevoegd aan een antibacterieel behandelingschema (MDR) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben vergeleken met een behandeling met alleen MDR?

2.1.1 PICO

Tabel 3 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het <i>Mycobacterium avium</i> -complex (MAC) met persisterend positieve kweken die geen cystische fibrose hebben
Interventie	Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) in combinatie met het antibacteriële behandelingschema (MDR) dat de standaardzorg vormt.
Controle-interventie	Een antibacterieel behandelingschema (MDR), bij voorkeur bestaande uit rifampicine 10mg/kg/dag, ethambutol 15 mg/kg/dag en azitromycine 500mg/dag
Cruciale uitkomsten	Aanhoudende kweekconversie Ernstige ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Om aanhoudende kweekconversie te kunnen bepalen dienen patiënten tot tenminste 3 maanden na stopzetting van de behandeling te worden gevolgd. Aangezien de maximale behandelduur van ALIS 18 maanden is, zal de minimale follow-up duur van de studie dus 21 maanden zijn
Studiedesign	Gerandomiseerd, geblindeerd onderzoek ten opzichte van een controlebehandeling is mogelijk en passend om de effectiviteit van ALIS aan te tonen. Dit wordt wenselijk bevonden, omdat patiëntkarakteristieken van invloed kunnen zijn op de prognose van de patiënten en enkele uitkomstmaten subjectief zijn (bijv. kwaliteit van leven). Alhoewel de toedieningsvorm van ALIS verschilt van MDR, is het wenselijk en mogelijk om een placebogecontroleerde studie op te zetten, om zo de toegevoegde waarde van amikacine aan verneveling te kunnen onderzoeken. Eventueel zou hiervoor een studie met drie armen opgezet kunnen worden waarin patiënten gerandomiseerd worden naar MDR, MDR met een placeboverneveling en MDR met ALIS.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Percentage patiënten dat aanhoudende kweekconversie bereikt 3 maanden na stopzetting van de behandeling voor MAC-longziekte

De beroepsgroep geeft aan dat aanhoudende kweekconversie de belangrijkste uitkomstmaat (cruciaal) met betrekking tot de werkzaamheid is. Met aanhoudende kweekconversie wordt het negatief worden en blijven van sputumkweken voor *Mycobacterium avium*-complex bedoeld. Om aanhoudende kweekconversie te bepalen wordt gekeken naar het percentage van patiënten dat aanhoudende kweekconversie bereikt. Aanhoudende kweekconversie is hierbij door de European Medicines Agency en in een eerder wetenschappelijk advies van het Zorginstituut gedefinieerd als het aantal patiënten dat aanhoudende kweekconversie bereikt 3 maanden na stop van de behandeling. Deze uitkomstmaat wordt gezien als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens:

De beroepsgroep geeft aan dat de kweekconversie in de eerste zes maanden van behandeling plaats zou moeten vinden. Daarnaast is ook vermeld in de SmPC dat de behandeling niet langer dan 6 maanden mag duren als de sputumkweek conversie tegen die tijd niet bevestigd is.^[1] Er is geen klinische relevantiegrens gedefinieerd voor een minimaal percentage van patiënten met een blijvend negatieve kweek 3 maanden na de behandeling.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is gedefinieerd als een belangrijke uitkomstmaat. De beroepsgroep geeft aan dat het belangrijk is om te zien of een klinisch relevante verbetering op deze QOL meting gerelateerd is aan de aanhoudende kweekomslag. De patiëntenvereniging geeft aan dat de Nijmegen Clinical Screening Instrument (NCSI) vragenlijst een geschikt instrument voor de beoordeling van kwaliteit van leven bij MAC longinfecties zou kunnen zijn. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D en de RAND-36/SF-36. Om de ziekte specifieke kwaliteit van leven te meten bij MAC longinfecties zijn de Non-tuberculous mycobacteria module (NTM Module), de Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis en de st George Respiratory Questionnaire toegepast in onderzoeken.^[23, 24, 14] Van deze vragenlijsten is de st George Respiratory Questionnaire gevalideerd bij patiënten met milde tot matige MAC longinfecties in een Japanse populatie.^[25] Deze vragenlijst bestaat uit 50 vragen, waarbij nagegaan wordt in welke mate ademhalingsproblemen de kwaliteit van leven van patiënten beïnvloedt.^[26] Deze vragenlijst is niet gevalideerd om het effect na behandeling te kunnen beoordelen.^[25] De NTM module is gevalideerd voor patiënten met MAC-longinfecties en is responsief voor behandeling.^[27]

Klinische relevantiegrens:

De minimally clinical important difference (MCID) voor de SGRQ is 4-5 punten voor patiënten met COPD. De corresponderende MCID voor NTM longinfecties is onbekend. Lagere SGRQ scores correleren met een betere kwaliteit van leven.^[14]

Verandering in de Zes Minuten wandeltest

De patiëntenvereniging en behandelaren geven aan dat 6 minuten wandeltest (6MWT) een belangrijke uitkomstmaat is. De 6MWT geeft inzicht over het functioneren van patiënten voor en na de behandeling. De test wordt gebruikt om het gangpatroon, de loopsnelheid en het uithoudingsvermogen van patiënten te beoordelen. Er wordt gemeten wat de maximale afstand is die een patiënt binnen 6 minuten comfortabel kan afleggen.

Klinische relevantiegrens:

Er wordt in de literatuur geen klinische relevantiegrens voor patiënten met een NTM longinfectie beschreven. Over een MCID voor de 6MWD wordt beschreven dat een verandering van 14,0 tot 30,5 meter klinisch relevant kan zijn voor meerdere volwassen patiëntengroepen met een pathologie.^[28]

Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Overige uitkomstmaten

Tijdens het scopingoverleg werd door een patiëntvertegenwoordiger aangegeven dat afname van benauwdheid (bijvoorbeeld afname van de FEV1) en minder blijvende beschadiging van de longen door caviteiten of bronchiëctasie belangrijke uitkomstmaten zijn. Indien hier resultaten over beschreven zijn, zullen deze tevens worden meegenomen in het rapport.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in juli 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over amikacine liposomale suspensie voor inhalatie en een antibacterieel behandelingschema bij voorkeur bestaande uit rifampicine 10mg/kg/dag, ethambutol 15 mg/kg/dag en azitromycine 500mg/dag bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC), bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

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

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

1. Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
2. Engelstalige artikelen

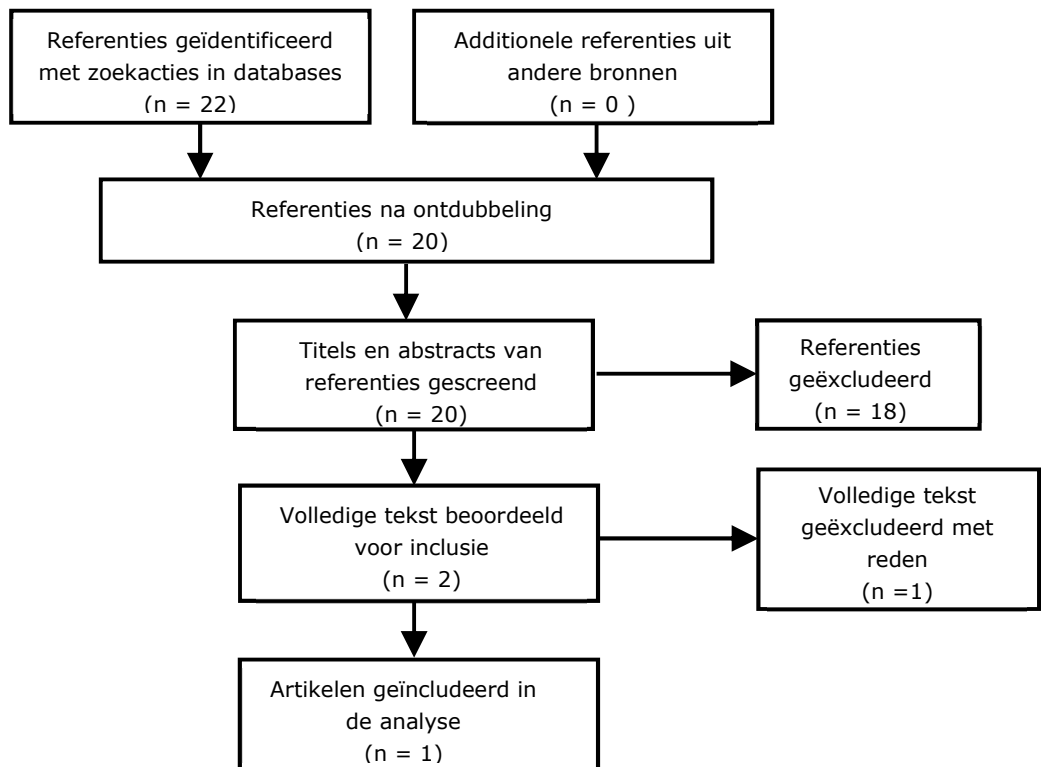
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 22 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er is een studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- Een publicatie van de NCT02344004 studie is geïncludeerd, ook wel bekend als de INS-212 studie of CONVERT studie.^[29] Een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III studie waarin ALIS + MDR wordt vergeleken met MDR bij volwassen patiënten met NTM longziekten veroorzaakt door *Mycobacterium avium*-complex die na tenminste 6 maanden behandeling met een op de richtlijn gebaseerd antibacterieel behandelschema nog geen kweekconversie hebben bereikt.

Tevens is de EPAR en SmPC van Arikayce® geraadpleegd.

Een gepubliceerde studie is geëxcludeerd op basis van de PICO. Dit betreft een publicatie van de NCT01315236 studie.^[30] Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase II studie waarin ALIS + MDR wordt vergeleken met placebo verneveling + MDR bij patiënten met NTM ziekte (*Mycobacterium avium*-complex of *Mycobacterium abscessus*). Deze studie is niet meegenomen, omdat de behandelduur met ALIS + MDR korter is dan de behandelduur in de geregistreerde indicatie. Daarnaast komt de patiëntenpopulatie niet geheel overeen, omdat tevens patiënten met cystische fibrose of een NTM longinfectie door *Mycobacterium abscessus* werden geïncludeerd.

Daarnaast zijn de ongepubliceerde data van een open label extensiestudie, de INS-312 studie niet meegenomen bij de beschrijving van de gunstige effecten, aangezien alle patiënten in deze studie gedurende 12 maanden met ALIS + MDR waren behandeld. De behandelduur van patiënten was in deze studie dus niet afhankelijk van het optreden van kweekconversies.

De geëxcludeerde studies zijn als ondersteunend bewijs meegenomen.

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

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De INS-212 studie is een gecontroleerde, open-label multicenter fase III studie waarin patiënten ≥ 18 jaar met actieve MAC longziekte, gebaseerd op positieve sputumkweken of bronchoscopiekweken, werden geïncludeerd. Patiënten moesten voldoen aan de ATS criteria voor MAC longziekte, met bewijs voor karakteristieke longpathologie (bijv. nodulair infiltraat, holtevorming) op een thoraxfoto of een CT scan en moesten tenminste zes maanden behandeld zijn met een op de richtlijn gebaseerd antibacterieel behandelingschema (MDR). Patiënten werden geïncludeerd indien zij na een behandeling van tenminste zes maanden met een op de richtlijn gebaseerd antibacterieel behandelingschema nog geen kweekconversie hadden bereikt. Patiënten met cystische fibrose, actieve longtuberculose, immunodeficiëntiesyndromen, actieve maligniteiten of MAC isolaten met amikacine resistentie (minimum inhibitory concentration (MIC) $> 64 \mu\text{g/ml}$) bij screening werden uitgesloten van deelname aan de studie.

In totaal werden 336 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met ALIS + MDR ($n=224$) of MDR ($n=112$). Randomisatie was gestratificeerd op basis van de rookstatus van de patiënt en eerdere MDR (onder behandeling vs. niet onder behandeling gedurende 3 tot 12 maanden).

Bij patiënten bij wie er kweekconversie optrad voor maand 6 na randomisatie en de kweek negatief bleef tot maand 6, werd de behandeling gecontinueerd. ALIS werd dan gegeven in combinatie met MDR gedurende 12 maanden na kweekconversie. Het primaire eindpunt was de proportie van patiënten bij wie kweekconversie optrad 6 maanden na randomisatie. Kweekconversie werd bereikt indien patiënten een negatieve sputumkweek hadden bij ten minste drie opvolgende maandelijkse bepalingen. Als secundaire eindpunten werden de volgende uitkomstmaten meegenomen: De verandering in afgelegde afstand van de Zes Minuten Wandeltest na 6 maanden, de tijd tot kweekconversie, de verandering van St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores na 6 maanden en ongunstige effecten.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

3.3 Gunstige effecten interventie

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

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Percentage patiënten dat aanhoudende kweekconversie bereikt 3 maanden na stopzetting van de behandeling voor MAC-longziekte

Kweekconversie werd als "aanhoudend" beschouwd als er geen positieve agarmedia en niet meer dan 2 opeenvolgende positieve maandelijkse bouillonmedia voor MAC waren vanaf kweekconversie tot 12 maanden. Na deze 12 maanden werd alle behandeling voor MAC-longinfectie stopgezet. Kweekconversie werd bij elk vervolfbezoek als aanhoudend als de conversie tot en met dat bezoek was gehandhaafd. Patiënten die een positieve agarmedia hadden na conversie of die ten minste 3 opeenvolgende positieve maandelijkse bouillonmediumculturen hadden op enig moment na conversie tijdens de behandeling, werden geacht geen aanhoudende kweekconversie te hebben bereikt. Als een proefpersoon ondanks redelijke inspanningen geen sputum kon produceren en al voldeed aan de definitie van kweekconversie, werd dit op dat moment geregistreerd als een negatief kweekresultaat. Indien een patiënt een bezoek miste of indien deze een infectie kreeg met een andere NTM of MAC-stam werd dit geregistreerd als een positief kweekresultaat.

Van de 224 patiënten die in de INS-212 studie met ALIS + MDR behandeld werden, behaalde 65 patiënten (29%) kweekconversie na 6 maanden. Van deze patiënten hadden 36 patiënten (55%) 3 maanden na het einde van stopzetting van de behandeling nog steeds een negatieve kweek. In totaal bereikte dus 16% van de patiënten in de ALIS + MDR een aanhoudende kweekconversie 3 maanden na stopzetting van de behandeling. In de MDR arm behaalde 10 van de 112 patiënten (9%) na 6 maanden kweekconversie. Drie maanden na stopzetting van de behandeling was er bij geen van deze patiënten nog sprake van een negatieve kweek.

In de EPAR wordt, op basis van een post-hoc analyse, gerapporteerd dat een realistischere schatting van het effect op de aanhoudende kweekconversie 3 maanden na stopzettingen van de behandeling 13% is in de ALIS + MDR arm en 11% na 12 maanden. Bij deze schatting werden alle patiënten met een negatieve kweek bij baseline weggelaten uit de analyse. De daadwerkelijke kweekconversie kon bij deze berekening pas bereikt worden na toepassing van de studiemedicatie.

Omdat het een objectieve uitkomstmaat betreft, wordt het risico op bias door het niet blinderen als laag ingeschat. Aangezien er geen bekende klinische relevantiegrens is voor een verschil in het aantal kweekconversies is, is het onbekend of het percentage klinisch relevant is.

Gradeconclusie:

Behandeling met ALIS + MDR resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een groter percentage patiënten met aanhoudende kweekconversie 3 maanden na stopzetting van de behandeling ten opzichte van patiënten die met MDR behandeld werden (13% versus 0%). Het is onbekend of het hierbij gaat om een klinische relevante verbetering.

Kwaliteit van leven

In de INS-212 studie werd de kwaliteit van leven bepaald met behulp van de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) en de EQ-5D-3L. Deze werden afgenomen bij baseline, na 3, 6, 8 en 12 maanden, bij het eind van de behandeling

en 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Resultaten van de EQ-5D-3L worden niet genoemd in de publicaties of de EPAR.

Bij de INS-212 studie werd na 6 maanden een numeriek verschil in SGRQ score gevonden vanaf baseline in het voordeel van de MDR arm (least squares mean difference (SE) 3,8 (1,6); 95% betrouwbaarheidsinterval 0,67-6,94). De verandering van baseline bij ALIS + MDR was 4,2 (2,0) en 0,4 (SE 2,2) in de MDR arm. Dit numerieke verschil lijkt echter niet klinisch relevant, indien de bij COPD gehanteerde minimal important difference van 4-5 wordt aangehouden.

Er is afgewaardeerd voor risk of bias, aangezien patiënten en behandelaren ongeblindeerd waren en dit deze subjectieve uitkomstmaat mogelijk beïnvloed kan hebben. Aangezien de klinische relevantiegrens wordt overschreden, is er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie:

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of behandeling met ALIS + MDR resulteert in een klinisch relevant verschil van de kwaliteit van leven ten opzichte van MDR.

Verandering in de Zes Minuten wandeltest (6MWT)

De zes minuten wandeltest (6MWT) werd in de INS-212 studie bij patiënten uitgevoerd bij baseline, na 4, 6 en 8 maanden en bij het eind van de behandeling (3 maanden na het staken van de behandeling). Verandering vanaf baseline in de 6MWT werd geanalyseerd met behulp van een ANCOVA model met pattern-mixture modeling vanwege de drop out van patiënten. De 6MWT werd afgenomen op een locatie waar onbekend was naar welke behandeling de patiënt gerandomiseerd was. Bij baseline van de 6MWT werd bepaald door de laatst bekende waarde voor start van de behandeling mee te nemen.

Bij ALIS +MDR was de uitkomst van de 6MWT bij baseline 424,4 meter (SD 128,9) en nam deze met gemiddeld 1,5 meter af na 6 maanden (95%-BI -23,6 - 20,6). Bij de MDR arm was de uitkomst van de 6MWT bij baseline 421,0 meter (SD 125,9) en nam deze na 6 maanden met gemiddeld 1,5 meter toe (95%-BI -22,2 - 25,3). In de intention-to-treat populatie was het verschil in de 6MWT na 6 maanden niet significant verschillend bij de ALIS + MDR arm ten opzichte van de MDR arm.

In een geprespecificeerde exploratieve analyse is tevens gekeken naar het verschil in 6MWT bij patiënten met een kweekconversie ten opzichte van patiënten zonder kweekconversie. Bij patiënten waarbij kweekconversie was opgetreden werd een verbetering gevonden, in tegenstelling tot patiënten bij wie geen kweekconversie was opgetreden (16,8 meter ten opzichte van -7,9 meter, P=0,011). Dit werd zowel voor patiënten die met ALIS + MDR werden behandeld waargenomen, als voor patiënten die met alleen MDR.

Er is afgewaardeerd voor risk of bias, aangezien patiënten ongeblindeerd waren en dit deze subjectieve uitkomstmaat mogelijk beïnvloed kan hebben. Aangezien er geen significant verschil werd gevonden, is er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie:

Door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of behandeling met ALIS + MDR resulteert in een klinisch relevant verschil van het aantal afgelegde meters op basis van de zes minuten wandeltest ten opzichte van behandeling met MDR.

3.3.1 Overige overwegingen

Onvervulde behandelbehoefte bij patiënten

De patiënten waarvoor ALIS is geregistreerd hebben een duidelijke onvervulde behandelbehoefte (unmet medical need). De 5-jaars mortaliteit wordt op ongeveer 27% geschat en er is sprake van een verminderde kwaliteit van leven bij deze patiënten.^[9, 14, 15] Ook in de EPAR wordt op basis van een Scientific Advisory Group (SAG) gerapporteerd dat MAC longinfecties zijn geassocieerd met significante morbiditeit en mortaliteit. Er werd door dat SAG aangegeven dat, hoewel het effect beperkt is, het bescheiden effect toch van belang kan zijn voor een selecte groep van patiënten. Met inachtneming van het bescheiden effect van ALIS in MAC patiënten en het ongunstige veiligheidsprofiel (lokale verdraagzaamheid, systemische veiligheidsproblemen en aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten), werd er door de CHMP geconcludeerd dat het effect alleen in het voordeel was voor patiënten met beperkte behandelopties. Daarnaast dient ALIS te worden toegepast door experts in de behandeling van NTM longinfecties veroorzaakt door MAC.

Controlebehandeling: overwegingen op basis van de fase II studie

De INS-212 studie was een ongeblindeerde gerandomiseerde studie waarin ALIS toegevoegd aan MDR werd vergeleken met MDR. Een beperking van dit onderzoeksdesign is dat het onbekend is wat het effect van verneveling zonder toevoeging van amikacine (een placebo verneveling) zou zijn op de uitkomstmaten. Mogelijk zou vernevelen zonder amikacine een positieve invloed kunnen hebben op de uitkomstmaten voor de gunstige effecten die in de studie zijn meegenomen. Om het effect van vernevelen zonder amikacine te kunnen beoordelen, was het mogelijk geweest om een placeboverneveling aan MDR arm toe te voegen. Dit is eerder gedaan in de fase II studie van Olivier et al.^[30] In deze fase II studie zijn patiënten met therapieresistente NTM longinfecties (veroorzaakt door *Mycobacterium avium*-complex en *Mycobacterium abscessus*) gerandomiseerd naar ALIS + MDR (n=44) en placebo verneveling + MDR (n=45). Van deze patiënten was er bij 57 patiënten (64%) sprake van een MAC longinfectie. Patiënten in de ALIS + MDR arm kregen ALIS gedurende 84 dagen toegediend. De belangrijkste uitkomstmaat van deze studie was de verandering van baseline tot dag 84 op een semi-kwantitatieve schaal voor mycobacteriële groei. Het primaire eindpunt werd in deze studie niet bereikt (P=0,072). Deze studie geeft wel een aanwijzing dat ALIS + MDR mogelijk effectiever is dan placebo verneveling + MDR, maar geeft vanwege het verschil in behandelduur met ALIS + MDR, de heterogene patiëntenpopulatie (zowel patiënten met andere NTM longinfecties als cystische fibrose) en het niet behalen van de primaire uitkomstmaat geen overtuigend bewijs dat amikacine verneveling een klinisch relevant beter effect geeft dan placebo verneveling op aanhoudende kweekconversie, de 6MWT en kwaliteit van leven. Op basis hiervan was het dus wenselijk geweest om in de INS-212 studie behandeling met ALIS + MDR te vergelijken met een placeboverneveling + MDR.

Verdeling patiënten over studiearmen

In de INS-212 studie waren in de ALIS + MDR arm relatief meer vrouwen (74%) opgenomen dan in de MDR arm (61%). Dit kan mogelijk verklaard worden doordat er meer patiënten met bronchiëctasie in de ALIS + MDR waren geïncludeerd ten opzichte van de MDR arm (65% ten opzichte van 57%). Aangezien de relatie van het geslacht tot kweekconversie, kwaliteit van leven en de 6MWT onbekend is, is hier niet voor afgewaardeerd voor risk of bias. Daarnaast was de mediane duur van behandeling met MDR voorafgaand aan inclusie langer in de ALIS + MDR arm, dan in de controlearm. Ook hiervan wordt geen relevante invloed verwacht op de uitkomstmaten. Ongeveer een gelijk aandeel van het aantal patiënten werd met minder dan 3 antibiotica in beide armen behandeld. Om deze reden is niet te

verwachten dat een van beide behandelarmen een grotere kans op kweekconversie had door de behandeling met MDR.

Vergelijking studiepopulatie met de Nederlandse populatie

Wat betreft de niet-medicamenteuze behandeling is het niet bekend welke patiënten deze hadden ontvangen in de studie en of deze overeenkomt met de Nederlandse behandeling. Daarbij dient opgemerkt te worden dat het expertise centrum in Nederland deelgenomen heeft aan de INS-212 studie.

Als medicamenteuze standaardbehandeling in Nederland voor patiënten met een MAC longinfectie wordt met name rifampicine 10mg/kg/dag, ethambutol 15 mg/kg/dag en azitromycine 500mg/dag (een combinatie van 3 antibiotica) toegepast. In de INS-212 studie werd 66% van de patiënten in de ALIS + MDR arm met 3 geneesmiddelen behandeld en 75% van de patiënten in de MDR arm. Daarnaast werden resp. 35 (15%) en 11 (10%) patiënten met een combinatie van 4 of meer antibiotica behandeld.

Iets meer dan de helft van de patiënten (55% in de ALIS + MDR arm en 54% in de MDR arm) in de INS-212 studie werd behandeld met een combinatie van ethambutol, een macrolide en rifamycine, dat overeenkomt met de Nederlandse behandeling. Daarnaast werden nog enkele patiënten behandeld met deze combinatie waaraan een additioneel antibioticum was toegevoegd, waarbij dus tenminste 4 antibiotica werden gebruikt (13% in de ALIS + MDR arm en 7% in de MDR arm).

Een deel van de patiënten werd dus met minder dan de drie geadviseerde antibiotica behandeld. De beroepsgroep geeft aan dat ten dele kan komen door de toxiciteit van de behandeling. Meer dan 60% van de patiënten ervaart bijwerkingen, waardoor bij een deel van deze patiënten ($\pm 42\%$) de behandeling ten dele of tijdelijk wordt onderbroken.^[31] Een tweede oorzaak is het optreden van macrolide resistentie. Bij 21,8% van de geïncludeerde patiënten was er sprake van claritromycine-resistentie.^[29] De beroepsgroep geeft aan dat het voor deze groep logischer is om ALIS toe te voegen aan rifampicine en ethambutol, aangezien de macrolide dan niet effectief is. Ten derde kan de mate van compliantie met de bestaande richtlijnen hiervan de oorzaak zijn. Uit een internationale enquête blijkt dat slechts 9,2% van de in Europa behandelde patiënten en 41,9% van de Japanse patiënten gedurende >6 maanden behandeld werd met een het aanbevolen behandelingschema van een rifamycine, ethambutol en een macrolide.^[32] In de EPAR wordt aangegeven dat er bij inclusie van patiënten geen poging werd gedaan om de behandeling met MDR te optimaliseren. Ook is resistentie tegen claritromycine retrospectief in de studie bepaald, waardoor de behandeling mogelijk niet tijdig op een mogelijke resistentie is aangepast. Een deel van deze patiënten kan dus inadequaat behandeld zijn met MDR. Tenslotte kan de voorkeursbehandeling mogelijk niet toegepast zijn vanwege een intolerantie of contra-indicatie voor één of meer antibiotica.

De beroepsgroep geeft aan dat zij de behandeling zoals gegeven in de INS-212 studie representatief vinden voor de Nederlandse situatie.

Subgroepanalyses

In de INS-212 studie zijn een aantal subgroepanalyses uitgevoerd. Het aantal kweekconversies voor maand 6 in de ALIS + MDR arm was ongeveer gelijk voor patiënten met een MAC longinfectie door *M. avium* (30%) en *M. intracellulare* (33%), bij MDR waren deze respectievelijk 6% en 11%. De trend in het aantal kweekconversies was ongeveer gelijk verdeeld over verschillende leeftijdsgroepen. In de INS-212 studie is niet gerapporteerd hoeveel patiënten de holtevormende variant of de nodulaire bronchiëctatische variant hadden. In een wetenschappelijk advies van het Zorginstituut aan de registratiehouder is aangegeven dat een subgroepanalyse voor deze varianten wenselijk zou zijn. Aangezien het klinisch

beloop van patiënten met een holtevormende MAC longinfectie kan verschillen van patiënten met een nodulaire bronchiëctatische variant, zou een subgroepanalyse inzicht kunnen geven in eventuele verschillen in effectiviteit bij deze subpopulaties. Aangezien er geen data is over een subgroepanalyse bij deze varianten, is onduidelijk of er een verschil in effect is tussen de subgroepen.

In de studie werden patiënten geïnccludeerd indien ze een amikacine minimale inhiberende concentratie (MIC) hadden ≤ 64 mg/L. Aangezien in de EPAR wordt aangegeven dat dit criterium gebaseerd is op systemische toediening van amikacine en niet relevant is voor inhalatie. Aangezien deze niet toepasbaar is voor inhalatie, is deze niet overgenomen in de indicatiestelling.

Klinische relevantie van het effect van aanhoudende kweekconversie 3 maanden na stopzetting van de behandeling

Het effect van de toevoeging van ALIS aan MDR wordt gezien in het aantal patiënten met aanhoudende kweekconversie drie maanden na staken van de behandeling. Er is geen bekende klinische relevantiegrens voor een verschil in het aantal kweekconversies. De in de studie geïnccludeerde patiënten bereikten voor de studie geen kweekconversie ondanks langdurige eerdere behandeling met MDR (mediaan 4,31 jaar in de ALIS + MDR arm en 3,20 jaar in de MDR arm). Bij geen van de patiënten in de controlearm werd aanhoudende kweekconversie bereikt en bij een deel van deze refractaire patiënten in de interventiearm zorgde de toevoeging van ALIS aan MDR voor aanhoudende kweekconversie. In de EPAR wordt aangegeven dat een reductie in het aantal bacteriën een kortdurende verbetering van symptomen kan geven wat door behandelaren als waardevol wordt gezien. Patiënten stakten met de controle behandeling als er na maand 8 geen kweekconversie was bereikt, waardoor er alleen een vergelijking van 65 patiënten in de ALIS + MDR arm en 10 patiënten in de MDR arm kan worden gemaakt. De verwachting is echter dat er geen spontane kweekconversies optreden na staken van de behandeling. Alle patiënten met een aanhoudende kweekconversie bereikten kweekconversie voor maand 4. Patiënten met een vroege respons lijken dus het meeste baat bij de behandeling te hebben. Uit een exploratieve analyse blijkt dat de resultaten van de 6MWT beter waren bij patiënten met een kweekconversie ten opzichte van patiënten zonder kweekconversie. Het bereiken van een negatieve kweek lijkt dus geassocieerd te zijn met een toename van het loopvermogen op basis van indirect bewijs. Het verschil in het loopvermogen betrof ongeveer 25 meter, wat mogelijk klinisch relevant voor patiënten zou kunnen zijn. Een belangrijk voordeel is dat een patiënt met alle voor MAC toegepaste antibiotica kan stoppen indien er sprake is van aanhoudende kweekconversie. Tevens is na staken van de behandeling de kans op antibiotica resistentie niet meer aanwezig.^[33] Experts geven aan dat het biologisch gezien plausibel is dat met het verdwijnen van de MAC bacteriën, ook de ontstekingsreactie in de longen uitdooft en de daaruit voortvloeiende symptomen, waardoor de conditie en voedingstoestanden zullen verbeteren.

Uit een retrospectief onderzoek onder patiënten met een MAC-longziekte bleek dat de 5-jaarsmortaliteit van behandelde patiënten (N=54) met een aanhoudende kweekconversie 17,2% bedroeg ten opzichte van 28,0% voor patiënten zonder aanhoudende kweekconversie. Het verschil in 5-jaarsmortaliteit was in dit onderzoek niet significant verschillend (HR 1,46; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,84-2,66, P=0,18).^[34] In een andere retrospectieve studie, werd gezien dat de 1-jaarsmortaliteit bij macrolide-resistente patiënten met aanhoudende kweekconversie 0% was (0 van de 13 patiënten overleden) ten opzichte van 34% (13 van de 38 patiënten overleden) van de patiënten zonder kweekconversie.^[35]

Het hebben van aanhoudend positieve kweken is geassocieerd met een verslechtering van het radiologisch beeld. Patiënten met persisterend positieve kweken hadden een statistisch significant groter risico op radiologische progressie

ten opzichte van patiënten die kweekconversie bereikten (odds ratio gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI en initieel nodulair bronchiëctatisch patroon 3,32; 95%-BI 1,15-9,61, $P=0,03$).^[36] Daarnaast verslechtert de longfunctie minder vaak bij patiënten met kweekconversie, ten opzichte van patiënten met aanhoudend positieve kweken.^[37]

De relatie tussen kweekconversie en mortaliteit, kwaliteit van leven is tevens onderzocht bij patiënten met MAC-longinfecties met een verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS). Uit een open-label studie blijkt dat kweekconversie bij deze patiënten was geassocieerd met een verbeterde kwaliteit van leven (op basis van ECOG scores) en verminderde mortaliteit.^[38]

Daarnaast geeft de patiëntenvereniging aan dat impact op het longweefsel bij MAC-longinfecties niet reversibel is door de behandeling. Stoppen of verminderen van de beschadiging is het beste waarop gehoopt kan worden vanuit patiënten perspectief. Om bovengenoemde redenen ziet het Zorginstituut het verschil in het aantal patiënten met aanhoudende kweekconversie als klinisch relevant. Wel blijft de kanttekening dat aanhoudende kweekconversie maar bij 13% (ongeveer 1 op de 8) van de patiënten zal optreden en de vertaling van aanhoudende kweekconversie naar een klinisch voordeel voor patiënten alleen indirect aangetoond is.

Klinische relevantie van het effect op radiologische en klinische uitkomstmaten

In een wetenschappelijk advies van het Zorginstituut is in een vroegtijdig stadium aan de fabrikant meegegeven om ook radiologische en klinische uitkomstmaten mee te nemen in het onderzoek. Radiologische uitkomsten zijn niet gerapporteerd voor de gehele populatie uit de INS-212 studie, maar enkel weergegeven in een clinical study report als exploratief eindpunt in een subset van de patiënten. Van de 336 patiënten (63%) werd er bij 211 patiënten naar resultaten van CT scans gekeken (63%). Bij 138 patiënten van deze patiënten (65%) was er een CT scan beschikbaar bij baseline en aan het eind van de behandeling. Bij de meeste patiënten was er geen verschil in de interpretatie van de CT scan bij het eind van de behandeling (Appendix 1). Numeriek lijkt er bij patiënten die met ALIS + MDR behandeld werden vaker een verbetering op de CT scans te worden gevonden ten opzichte van alleen MDR (14% t.o.v. 6%), maar deze gegevens dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd aangezien het een exploratieve analyse betreft en niet alle patiënten in deze analyse zijn geïnccludeerd. De zes minuten wandeltest en SGRQ zijn in het onderzoek als klinische uitkomstmaten meegenomen. Op de uitkomstmaten is echter niet aangetoond wat dat de toevoeging van ALIS aan MDR een klinisch relevant beter effect vertoont ten opzichte van behandeling met MDR. Ook drie maanden na het einde van de behandeling werd er geen klinisch relevant verschil gevonden in de 6MWT, maar in deze analyse was maar een patiënt met MDR geïnccludeerd.

De 6MWT is echter niet gevalideerd om een verschil in effect als gevolg van een behandeling bij patiënten met refractaire MAC-longinfecties aan te tonen. De SGRQ is wel bij deze patiëntengroep gevalideerd, maar niet om een verschil na behandeling aan te tonen. Daarnaast geeft de beroepsgroep aan dat de SGRQ, mede door de ongerichtheid en door de invloed van onderliggende (long)ziekten, weinig bruikbare resultaten geeft omdat kinetiek (mate van stijging/daling) in scores te beperkt is om van betekenis te zijn. Aangezien de MAC-bacterie het longweefsel beschadigt en dit vaak irreversibel is, is het mogelijk ook lastiger om een verschil op de kwaliteit van leven aan te tonen. Bovendien geven experts aan dat patiënten met MAC longinfecties vaak al bestaande andere longziekten hebben waardoor een forse verbetering van de kwaliteit van leven niet te verwachten is.

Conclusie

De patiënten waarvoor ALIS is geregistreerd hebben een duidelijke onvervulde behandelbehoefte (unmet medical need). De 5-jaars mortaliteit wordt op ongeveer

27% geschat en er is sprake van een verminderde kwaliteit van leven bij deze patiënten. De in de studie geïnccludeerde patiënten bereikten voor de studie geen kweekconversie ondanks langdurige eerdere behandeling met MDR (mediaan 4,31 jaar in de ALIS + MDR arm en 3,20 jaar in de MDR arm). Bij behandeling met ALIS + MDR bereikt ongeveer 13% van de patiënten aanhoudende kweekconversie tot tenminste drie maanden na stopzetting van de behandeling, terwijl geen van de patiënten in de controlearm aanhoudende kweekconversie bereikten. In een exploratie analyse lijkt het bereiken van een negatieve kweek geassocieerd te zijn met een toename van het loopvermogen. In de gehele studiepopulatie is het echter onzeker of behandeling met ALIS + MDR resulteert in een verschil in het loopvermogen of de kwaliteit van leven ten opzichte van MDR. Aangezien deze klinische uitkomstmaten niet gevalideerd zijn om een verschil in behandeling waar te nemen bij MAC longziekten, is het verschil in aantal patiënten met een aanhoudende kweekconversie de belangrijkste uitkomstmaat. Bij aanhoudende kweekconversie kunnen patiënten stoppen met het antibiotische behandelingschema voor de MAC longinfectie. Daarnaast worden in de literatuur lagere mortaliteitscijfers, een verminderde verslechtering van het radiologisch beeld en een mindere verslechtering van de longfunctie gerapporteerd bij patiënten met aanhoudende kweekconversie. Om deze reden ziet het Zorginstituut, alsmede de medische experts, het verschil in het aantal patiënten met aanhoudende kweekconversie als klinisch relevant. Wel blijft de kanttekening dat aanhoudende kweekconversie maar bij 13% (ongeveer 1 op de 8) van de patiënten zal optreden en de vertaling van aanhoudende kweekconversie naar een klinisch voordeel voor patiënten alleen indirect aangetoond is.

3.4 Ongunstige effecten

In de INS-212 studie was er in de ALIS + MDR arm bij 219 van de 223 patiënten (98%) sprake van een ongunstig effect. In de MDR arm trad bij 102 van de 112 patiënten (91%) een ongunstig effect op. De meest frequent optredende ongunstige effecten zijn gepresenteerd in Tabel 4.

De meest gemelde respiratoire bijwerkingen in de SmPC waren dysfonie (42,6%), hoesten (30,9%), dyspneu (14,4%), haemoptysis (10,9%), orofaryngeale pijn (9,2%) en bronchospasme (2,2%). Andere vaak gemelde niet-respiratoire bijwerkingen waren vermoeidheid (7,2%), diarree (6,4%), infectieuze exacerbatie van bronchiëctasie (6,2%) en nausea (5,9%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren chronische obstructieve longziekte (COPD) (1,5%), haemoptysis (1,2%) en infectieuze exacerbatie van bronchiëctasie (1,0%).

De mediane behandelduur van patiënten in de ALIS +MDR arm was 7,8 maanden (range 0-16 maanden), aangezien patiënten stakten met de behandeling als er geen sprake was van kweekconversie. De mediane behandelduur met MDR is niet gerapporteerd.

Tabel 4: Ongunstige effecten van ALIS + MDR vergeleken met MDR zonder additie bij volwassen patiënten zonder taaislijmziekte met MAC longinfecties die beperkte behandelopties hebben. Rapportage op basis van het clinical study report van de INS-212 studie.

	ALIS + MDR	MDR
meest frequent (>10%)	Dysfonie (47%), hoesten (38%), kortademigheid (22%), hemoptoë (ophoesten van bloed, 18%), vermoeidheid (16%), diarree (13%), orofaryngeale pijn (11%), misselijkheid (11%)	Hoesten (15%), hemoptoë (14%)
ernstig (>2%)	Kortademigheid (3%), hemoptoë (3%), chronisch obstructieve longziekte (3%), pneumonie (2%),	Hemoptoë (3%)

Indien er naar gepoolde data wordt gekeken van patiënten met een NTM infectie longinfectie (uit de INS-212, INS-312 en TR-02-112 studies) komen de volgende bijwerkingen relatief vaker (>5%) voor bij ALIS ten opzichte van MDR (met of zonder placebo verneveling): tinnitus (7% vs. 2%), diarree (11% vs. 4%), misselijkheid (12% vs 6%), vermoeidheid (15% vs. 8%), infectieve exacerbatie van bronchiëctasie (18% vs. 11%), hoesten (36% vs. 15%), dysfonie (45% vs. 3%), kortademigheid (20% vs. 8%), hemoptoë (19% vs. 13%) en orofaryngeale pijn (12 vs. 2%).

Ook komen afwijkingen aan het evenwichtsorgaan (waaronder vertigo, duizeligheid en evenwichtsstoornissen) vaker voor bij behandeling met ALIS (8% tov. 2%).

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Het aantal interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten is niet gerapporteerd. Wel is gerapporteerd dat geen van de patiënten overleed als gevolg van een ongunstig effect van ALIS + MDR of MDR.

Het totaal aantal graad 3-5 ongunstige effecten ongeacht of er een relatie is met de studiemedicatie die optraden tijdens tot 28 dagen na de behandeling is gerapporteerd voor beide behandelarmen. In de INS-212 studie trad er in de ALIS + MDR arm bij 21% van de patiënten een graad 3-5 ongunstig effect op, wat significant vaker was dan bij patiënten in de MDR arm (15%). Absoluut betekent dit dat er per 10 met ALIS + MDR behandelde patiënten, er bij 1 patiënt meer een graad 3-5 ongunstig effect optreedt ten opzichte van 10 met MDR behandelde patiënten.

Aangezien het 95% betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overlapt, is er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie:

Het aantal interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten is onbekend. Behandeling met ALIS + MDR resulteert waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op graad 3-5 ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met MDR.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de INS-212 studie staakte in de ALIS + MDR arm 21% van de patiënten door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen, waarvan 19% staakte met ALIS. In de MDR arm staakte 2% van de patiënten door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen. Absoluut betekent dit dat er per 10 behandelde patiënten die behandeld worden met ALIS + MDR er 2 patiënten extra staken met de behandeling

door een aan de behandeling gerelateerd ongunstig effect vergeleken met 10 patiënten met alleen MDR. Bij ongeveer de helft van het aantal patiënten dat staakte met de behandeling was dit gerelateerd aan ademhalings-, borstkas of mediastinale (ruimte tussen de longen) aandoeningen.

Gradeconclusie:

Behandeling met ALIS + MDR resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante toename van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met MDR.

3.4.1

Overige overwegingen

Behandeling met ALIS + MDR gaat gepaard met veel ongunstige effecten. Bij ongeveer 98% van de patiënten die behandeld werden met ALIS + MDR werden ongunstige effecten gerapporteerd. Daarnaast resulteerde behandeling met ALIS + MDR in een klinisch relevante toename van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met MDR. In de EPAR wordt aangegeven dat behandeling met ALIS gepaard gaat met aanzienlijke lokale verdraagbaarheids- en systemische veiligheidsproblemen. In de eerste maanden van de behandeling is het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten of beslissingen van de patiënt aanzienlijk. De huidige veiligheidsgegevens ondersteunen het gebruik van ALIS alleen in een zeer beperkte patiëntengroep en onder zorgvuldig toezicht van experts op het gebied van MAC longinfecties. Behandelaren gaven tijdens een scopingoverleg aan dat goede voorlichting van belang is om ervoor te zorgen dat de patiënten minder vaak staken met de behandeling als gevolg van de bijwerkingen. Met goede instructies zijn een deel van de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de inhalatie deels te ondervangen. De behandelaren verwachten dat in de praktijk minder patiënten zullen staken omdat er steeds meer ervaring komt met de bijwerkingen en hoe deze zo optimaal mogelijk ondervangen kunnen worden.

Aminoglycosiden zijn geassocieerd met een verhoogd risico op ototoxiciteit, vestibulaire en renale toxiciteit en neuromusculaire blokkade. Aangezien amikacine in de INS-212 studie als verneveling is toegepast, wordt er minder amikacine systemisch opgenomen. Ondanks dat er sprake is van een inhalatie, bestaat er nog steeds een verhoogd risico op deze bijwerkingen ten opzichte van behandeling met alleen MDR.

Ook zou er een potentiële stijging van resistentie kunnen plaatsvinden bij gebruik van ALIS, maar hierover zijn geen data gerapporteerd.

3.5

Ervaring

De ervaring met Arikayce® liposomaal en MDR is weergegeven in tabel 5. Arikayce® liposomaal is in 2020 geregistreerd, de ervaring met ALIS + MDR is dus beperkt. Behandeling met MDR, bestaande uit een macrolide (azitromycine of claritromycine), rifampicine of rifabutine en ethambutol staat in een richtlijn van 2007 van de American Thoracic Society genoemd.^[39] De ervaring met MDR is dus ruim.

Tabel 5: Ervaring met Arikayce® liposomaal en MDR

	Arikayce® liposomaal + MDR	MDR
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: > 10 jaar op de markt		X

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen. Aangezien MDR bij beide behandelingen wordt gegeven, wordt de toepasbaarheid van MDR hier niet toegelicht.

Contra-indicaties^[1]

ALIS is gecontra-indiceerd bij een ernstige nierfunctiestoornis.

Specifieke groepen^[1]

ALIS is niet onderzocht in patiënten <18 jaar, patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Aangezien ALIS niet is onderzocht bij zwangere vrouwen, wordt het gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden.

Interacties^[1]

Gelijktijdig en/of opeenvolgend gebruik van ALIS met een systemische aminoglycoside of andere geneesmiddelen met een neurotoxisch, nefrotoxisch of ototoxisch potentieel en met diuretica (zoals ethacrynzuur, furosemide, ureum of intraveneus mannitol) wordt niet aanbevolen.

Waarschuwingen en voorzorgen^[1]

Bij anafylaxie of een overgevoeligheidsreactie dient ALIS stopgezet te worden en moeten passende ondersteunende maatregelen te worden genomen.

Wanneer allergische alveolitis optreedt, moet de behandeling met ALIS worden stopgezet en moeten patiënten gepaste behandeling ontvangen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van reactieve luchtwegaandoeningen, astma of bronchospasmen moet ALIS worden toegediend na gebruik van een kortwerkende bronchusverwijder. Indien bronchospasmen het gevolg zijn van ALIS inhalatie, kan de patiënt worden voorbehandeld met bronchodilatoren.

Staken van de behandeling moet overwogen worden indien er tekenen van verergering van onderliggende longziekte (chronisch obstructieve longziekte, infectieuze exacerbatie van bronchiëctasie) wordt waargenomen.

Patiënten met bekende of vermoede auditieve of vestibulaire disfunctie moeten tijdens de behandeling met ALIS nauwlettend worden gevolgd en indien toxiciteit optreedt, moet de behandeling worden gestaakt.

De nierfunctie dient periodiek te worden gemonitord tijdens de behandeling en frequente monitoring wordt aanbevolen bij patiënten met een bekende nierfunctiestoornis. Staken met ALIS kan worden overwogen bij ontwikkeling van nefrotoxiciteit tijdens behandeling.

Aminoglycosiden kunnen spierzwakte verergeren, het gebruik bij myasthenia gravis wordt niet aanbevolen. Daarnaast moeten patiënten met bekend of vermoede neuromusculaire aandoeningen nauwlettend gevolgd worden.

Behandeling met ALIS gaat gepaard met bijwerkingen, waarvoor monitoring nodig kan zijn (deze specifieke instructies staan vermeld in de SmPC).

Overig

In de SmPC staat aangegeven dat de behandeling met ALIS moet worden ingesteld en gegeven door artsen met ervaring in de behandeling van niet-tuberculeuze longziekten die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex. De registratiehouder stelt voor om de behandeling met ALIS te koppelen aan een bespreking van de patiënt binnen het Multidisciplinaire Overleg dat het NTM-Expertisecentrum elke 2 weken aanbiedt. Dit vinden zij met name van belang om beter vast te leggen of de patiënt een kandidaat is voor behandeling met ALIS, en zo de juiste adviezen en 'supervisie' verkregen kan worden, in het bijzonder op het vlak van het managen van de bijwerkingen. Ook de beroepsgroep geeft aan dat het van belang is om behandeling te centraliseren in expertisecentra.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van ALIS + MDR vergeleken met MDR is weergegeven in tabel 6.

ALIS dient bewaard te worden in de koelkast en is bij kamertemperatuur maximaal 4 weken houdbaar. Als een dosis gekoeld wordt, dan moet de flacon uit de koelkast worden gehaald om op kamertemperatuur te komen. Arikayce® liposomaal dient voor gebruik krachtig geschud te worden gedurende ten minste 10 tot 15 seconden, totdat de inhoud er uniform en goed gemengd uitziet. De flacon wordt geopend door de plastic bovenkant van de flacon omhoog te klappen en vervolgens naar beneden te trekken om de metalen ring los te maken. De metalen ring wordt vervolgens voorzichtig verwijderd gevolgd door verwijdering van de rubberen stop. De inhoud van de flacon wordt in het medicatiereservoir van de Lamira-handset gegoten. De patiënt steekt het mondstuk van de handset in de mond door het op de onderste lip en tong te plaatsen. De lippen worden vervolgens rond het mondstuk gesloten. De patiënt ademt in en uit door het mondstuk totdat de behandeling is voltooid. Dit neemt ongeveer 14 minuten in beslag.

MDR bestaat uit een behandeling van eenmaal daags 1 tablet azitromycine, 2 capsules rifampicine en 2 tot 4 tabletten ethambutol. Azitromycine tabletten kunnen eventueel met voedsel worden ingenomen. Rifampicine capsules dienen 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd te worden ingenomen. Voor het inname-moment van ethambutol is geen advies opgenomen.

In plaats van azitromycine kan eventueel 2x per week 1 tablet claritromycine ingenomen worden (voor of na de maaltijd). In plaats van rifampicine kan ook 1 capsule rifabutine ingenomen worden. Voor het inname-moment van rifabutine is geen advies opgenomen.

Tabel 6: Gebruiksgemak van ALIS + MDR vergeleken met MDR

	<i>ALIS + MDR</i>	<i>MDR</i>
Toedieningswijze	Orale inhalatie via het Lamira vernevelsysteem gedurende ongeveer 14 minuten (tot maximaal 20 minuten).	Tabletten + capsules die oraal worden ingenomen
	+	
	MDR: Tabletten + capsules die oraal worden ingenomen	
Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags 1 inhalatie	Eenmaal daags:
	+	* 1 tablet azitromycine (of 2x per week 1 tablet claritromycine)
	Eenmaal daags:	* 2 capsules rifampicine (of eenmaal daags 1 capsule rifabutine)
	* 1 tablet azitromycine (of 2x per week 1 tablet claritromycine)	* 2 tot 4 tabletten ethambutol (afhankelijk van het gewicht)
	* 2 capsules rifampicine (of eenmaal daags 1 capsule rifabutine)	
	* 2 tot 4 tabletten ethambutol (afhankelijk van het gewicht)	

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In één direct vergelijkende gerandomiseerde open-label fase III studie zijn de gunstige en ongunstige effecten van ALIS + MDR onderzocht ten opzichte van MDR bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassen patiënten die geen cystische fibrose hebben en die nog positieve kweken hadden na 6 maanden MDR behandeling. Behandeling met ALIS + MDR resulteert in een groter aantal patiënten (13%) met aanhoudende kweekconversie (tot 3 maanden na stopzetting van de behandeling) ten opzichte van met MDR behandelde patiënten (0%). Daarbij moet rekening gehouden worden dat de patiënten waarvoor ALIS is geregistreerd een duidelijke onvervulde behandelbehoefte (unmet medical need) hebben. De 5-jaars mortaliteit wordt op ongeveer 27% geschat en er is sprake van een verminderde kwaliteit van leven bij deze patiënten. In een exploratie analyse lijkt het bereiken van een negatieve kweek geassocieerd te zijn met een toename van het loopvermogen. In de gehele studiepopulatie is het echter onduidelijk of behandeling met ALIS + MDR resulteert in een klinisch relevant verschil van het loopvermogen of de kwaliteit van leven ten opzichte van MDR. De uitkomstmaat voor het loopvermogen is ongevalideerd bij patiënten met MAC-longinfecties. De SGRQ is wel bij deze patiëntengroep gevalideerd, maar niet om een verschil na behandeling aan te tonen. Het verschil in aantal patiënten met een aanhoudende kweekconversie is hierdoor de belangrijkste uitkomstmaat. Bij aanhoudende kweekconversie kunnen patiënten stoppen met het antibiotische behandelingschema voor de MAC longinfectie. Daarnaast worden in de literatuur lagere mortaliteitscijfers, een verminderde verslechtering van het radiologisch beeld en een mindere verslechtering van de longfunctie gerapporteerd bij patiënten met aanhoudende kweekconversie. Om deze reden ziet het Zorginstituut, alsmede de medische experts, het verschil in het aantal patiënten met aanhoudende kweekconversie als klinisch relevant. Wel blijft de kanttekening dat aanhoudende kweekconversie maar bij 13% (ongeveer 1 op de 8) van de patiënten zal optreden en de vertaling van aanhoudende kweekconversie naar een klinisch voordeel voor patiënten alleen indirect aangetoond is.

Behandeling met ALIS + MDR en MDR gaan gepaard met veel ongunstige effecten, (respectievelijk 98% bij ALIS + MDR en 91% bij MDR). Het aantal interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten is onbekend. Behandeling met ALIS + MDR resulteert in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met MDR.

De ervaring met ALIS is beperkt en met MDR ruim. De toepasbaarheid is acceptabel. Aangezien ALIS zal toegevoegd worden aan de behandeling, is het gebruiksgemak verminderd ten opzichte van MDR.

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat amikacine liposomale suspensie voor inhalatie toegevoegd aan MDR een meerwaarde heeft bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

5.2 Nieuw advies

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriële longziekten die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex. ALIS toegevoegd aan een antibacterieel behandelingschema heeft een plaats na een behandeling van ten minste zes maanden op een op de richtlijn gebaseerd antibacterieel behandelingschema bij volwassen patiënten zonder cystische fibrose met beperkte behandelopties.

Appendix 1: Resultaten CT scans bij het eind van de behandeling (± 14 dagen) ten opzichte van baseline op basis van een clinical study report van de INS-212 studie

Interpretatie van de resultaten	ALIS + MDR (N=139)	MDR (N=72)	Totaal (N=211)
Verbeterd	19 (14%)	4 (6%)	23 (11%)
Geen verandering	47 (34%)	24 (33%)	71 (34%)
Verslechtering	23 (17%)	21 (29%)	44 (21%)
Ontbrekend	50 (36%)	23 (32%)	73 (35%)

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library tot 24 juli 2020 met de volgende zoektermen:

Zoekterm Pubmed:

(Mycobacterium avium Complex) AND Amikacine AND liposomal

Filters:

Article types: Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Systematic Reviews

Zoekterm Cochrane Library:

"Mycobacterium avium complex" AND "amikacine" AND "liposomal"

Filters:

Publication type: trial

Bijlage 2: 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
Griffith, 2018	Prospectief, open-label, gerandomiseerde, multicenter onderzoek	336	Patiënten ≥ 18 jaar met actieve MAC longziekte met positieve sputumkweken na 6 maanden behandeling met MDR	ALIS + MDR (N=224) vs MDR (N=112)	Proportie van patiënten met een negatieve kweekconversie van baseline t/m maand 6, 6-minuten wandeltest, tijd tot kweekconversie, st George Respiratory Questionnaire (SGRQ), ongunstige effecten	

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassenen | 23 november 2020

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Olivier, 2017	Fase II trial. Deze studie voldoet niet aan de PICO: de behandelduur met ALIS is in deze studie korter dan de behandelduur in de geregistreerde indicatie. Daarnaast komt de patiëntenpopulatie niet geheel overeen, omdat tevens patiënten met cystische fibrose of een NTM longinfectie door <i>Mycobacterium abscessus</i> werden geïncludeerd.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassenen | 23 november 2020

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken amikacine liposomale dispersie voor vernevelaar (Arikayce® liposomaal)
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal)
American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America	2020	Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassenen | 23 november 2020

Bijlage 5: Baseline tabel

Studie	INS-212	
	ALIS + MDR (N=224)	MDR (N=112)
Mediane leeftijd (range) - jaar	65 (40-87)	66 (32-85)
Regio, aantal (%)		
Noord Amerika	104 (46)	55 (49)
Azië (exclusief Japan)	14 (6)	6 (5)
Japan	34 (15)	14 (13)
Europa	48 (21)	28 (25)
Oceanië	24 (10)	9 (8)
Geslacht - man, aantal (%)	59 (26)	44 (39)
Vrouw (%)	165 (74)	68 (61)
MDR voorafgaand aan inclusie, aantal (%)		
Onder behandeling	201 (90)	101 (90)
Gestopt met deze behandeling gedurende tenminste 3 maanden	23 (10)	11 (10)
Gemiddelde duur van behandeling met MDR voorafgaand aan inclusie - jaar	4,31	3,20
Roker, aantal (%)		
Ja	26 (12)	10 (9)
Nee	198 (88)	102 (91)
Eerdere behandeling met verneveld IV amikacine, aantal (%)		
Nee	200 (89)	97 (87)
Ja	24 (11)	15 (13)
Onderliggende longaandoening, aantal (%)		
Bronchiëctasie	146 (65)	64 (57)
COPD	29 (13)	19 (17)
COPD en bronchiëctasie	22 (10)	18 (16)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassenen | 23 november 2020

Longcaviteiten	NR	NR
Clarithromycine-resistent MAC (MIC \geq 32 μ g/ml), aantal (%)	51 (23)	22 (20)
Aantal geneesmiddelen in MDR bij baseline (%) ¹	N=223	N = 112
0	2 (1)	3 (3)
2	39 (17)	14 (13)
3	148 (66)	84 (75)
\geq 4	34 (15)	11 (10)
Type geneesmiddel in MDR bij baseline ¹	N=223	
Ethambutol	184 (83)	85 (76)
Macrolide	207 (93)	101 (90)
Rifamycine	191 (86)	94 (84)
Overig ²	69 (31)	39 (35)
Geneesmiddelcombinatie, aantal (%)		
Ethambutol/macrolide/rifamycin/overig ²	30 (13)	8 (7)
Ethambutol/macrolide/rifamycin	123 (55)	61 (54)
Ethambutol/macrolide/overig ²	6 (3)	6 (5)
Ethambutol/macrolide	13 (6)	3 (3)
Ethambutol/rifamycin/overig ²	8 (4)	6 (5)
Ethambutol/rifamycin	3 (1)	1 (1)
Ethambutol/overig ²	1 (0)	0
Macrolide/rifamycin/overig ²	13 (6)	12 (11)
Macrolide/rifamycin	13 (6)	5 (4)
Macrolide/overig ²	9 (4)	6 (5)
Rifamycin/overig ²	1 (0)	1 (1)
Overig ²	1 (0)	0

1 Gebaseerd op de safety population

2 Overig kan bestaan uit geneesmiddelen zoals fluorochinolonen, linezolide, clofamizine, of middelen die volgens de onderzoeker tot MDR behoren. Parenteraal amikacine en/of streptomycine vallen hier niet onder. Gebaseerd op de per-protocol populatie
 COPD = chronisch obstructief longlijden; NR = niet gerapporteerd

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Griffith 2018 (CONVERT)
Random sequence generation (selection bias)	Laag
Allocation concealment (selection bias)	Laag
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hoog (enkel een laag risico voor de uitkomstmaat kweekconversie, omdat dit geen subjectieve uitkomstmaat betreft)
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Hoog (enkel een laag risico voor de uitkomstmaat kweekconversie, omdat de onderzoekers geblindeerd waren)
Incomplete outcome data (attrition bias)	Laag
Selective reporting (reporting bias)	Laag
Other bias	Laag

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassenen | 23 november 2020

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking amikacine liposomale suspensie voor inhalatie versus geen toegevoegde behandeling aan MDR bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten / effect				Certainty	Importantie
Aantal studies	Studie-opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ALIS + MDR	MDR	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Percentage patiënten dat aanhoudende kweekconversie bereikt 3 maanden na stopzetting van de behandeling voor MAC-longziekte												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	30/224 (13%)	0/112 (0%)	-	16%	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven, middels de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) na 6 maanden												
1	Gerandomiseerde trial	Ernstig ^a	Niet van toepassing	Niet ernstig	Ernstig ^b	Niet gevonden	4,2 (SE 2,0)	0,4 (SE 2,2)	-	least squares mean difference (SE) 3,8 (1,6); 95% BI: 0,67-6,94	⊕⊕○○○ LAAG	BELANGRIJK
Verandering in de Zes Minuten wandeltest (6MWT) na 6 maanden												
1	Gerandomiseerde trial	Ernstig ^a	Niet van toepassing	Niet ernstig	Ernstig ^c	Niet gevonden	-1,5 meter (95% BI: -23,6 - 20,6)	1,5 meter (95% BI: -22,2 - 25,3)	NS	-	⊕⊕○○○ LAAG	BELANGRIJK
Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten												

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassenen | 23 november 2020

Certainty assessment							Aantal patiënten / effect				Certainty	Importantie
Aantal studies	Studie-opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ALIS + MDR	MDR	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	Gerandomiseerde trial	-	-	-	-	-	Niet gerapporteerd				-	CRUCIAAL
Incidentie graad 3-5 ongunstige effecten (waarvan onbekend is of deze gerelateerd zijn aan de interventie)												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig ^d	Niet van toepassing	Niet ernstig	Ernstig ^b	Niet gevonden	46/223 (21%)	17/112 (15%)	RR 1,86 (95% BI: 1,13 – 3,07)	131 meer per 1.000 (van 20 meer tot 314 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten												
1	Gerandomiseerde trial	Niet ernstig ^d	Niet van toepassing	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	47/223 (21%)	2/112 (2%)	RR 11,08 (95% BI: 2,92 – 47,71)	198 meer per 1.000 (van 34 meer tot 834 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

- De resultaten op subjectieve uitkomstmaten kunnen mogelijk beïnvloed zijn door het open-label design van de studie.
- De klinische relevantiegrens wordt overschreden.
- Het gerapporteerde verschil is niet significant.
- Het betreft een open-label studie. We verwachten echter niet dat het niet blinderen tot een ernstig risico op bias heeft geleid bij de rapportage van ongunstige effecten.

Literatuur

1. European Medicines Agency (EMA). SmPC amikacine (Arikayce liposomal®). 2020
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Amikacine sulfate for the treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease 1 October 2014.
3. European Medicines Agency (EMA). Arikayce® liposomal. Summary of opinion (initial authorisation). 23 July 2020.
4. Kwon YS and Koh WJ. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 649-59.
5. Daley CL. Mycobacterium avium Complex Disease. *Microbiol Spectr* 2017; 5.
6. Kasperbauer SH and Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to Mycobacterium avium complex. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 569-76.
7. Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. *Microbiol Spectr* 2017; 5.
8. Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, et al. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration* 2016; 91: 386-402.
9. Diel R, Lipman M and Hoefsloot W. High mortality in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 206.
10. van Ingen J, Ferro BE, Hoefsloot W, et al. Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV-negative patients: the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 1065-77.
11. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56.
12. Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, et al. Clinical significance of the differentiation between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare in M avium complex lung disease. *Chest* 2012; 142: 1482-8.
13. Yagi K, Ishii M, Namkoong H, et al. The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 558.
14. Mehta M and Marras TK. Impaired health-related quality of life in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Respir Med* 2011; 105: 1718-25.
15. Hong JY, Lee SA, Kim SY, et al. Factors associated with quality of life measured by EQ-5D in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Qual Life Res* 2014; 23: 2735-41.
16. Nishiuchi Y, Iwamoto T and Maruyama F. Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, Mycobacterium avium Complex. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 27.
17. Park SC, Kang MJ, Han CH, et al. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. *BMC pulmonary medicine* 2019; 19: 140-.
18. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerging infectious diseases* 2016; 22: 1102-5.
19. van Ingen J, Bendien SA, de Lange WCM, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax* 2009; 64: 502.
20. Hagiwara E, Katano T, Isomoto K, et al. Clinical characteristics and early outcomes of patients newly diagnosed with pulmonary Mycobacterium avium complex disease. *Respir Investig* 2019; 57: 54-9.

21. Ikuyama Y, Ushiki A, Akahane J, et al. Comparison of clinical characteristics of patients with Mycobacterium avium complex disease by gender. *Epidemiol Infect* 2019; 147: e108.
22. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72: ii1-ii64.
23. Deshpande C, Quittner A, Chou E, et al. Validation of the Nontuberculous Mycobacteria (NTM) Module in NTM Lung Disease. *European Respiratory Journal* 2018; 52: PA342.
24. Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax* 2015; 70: 12-20.
25. Maekawa K, Ito Y, Oga T, et al. High-resolution computed tomography and health-related quality of life in Mycobacterium avium complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 829-35.
26. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 2002; 19: 405-13.
27. Henkle E, Winthrop KL, Ranches GP, et al. Preliminary validation of the NTM Module: a patient-reported outcome measure for patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Eur Respir J* 2020; 55.
28. Bohannon RW and Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2017; 23: 377-81.
29. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1559-69.
30. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, et al. Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 814-23.
31. Zweijpfenning S, Kops S, Magis-Escurra C, et al. Treatment and outcome of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in a predominantly fibro-cavitary disease cohort. *Respir Med* 2017; 131: 220-4.
32. van Ingen J, Wagner D, Gallagher J, et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2017; 49.
33. Kwon YS, Daley CL and Koh WJ. Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 851-61.
34. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 408-14.
35. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 928-34.
36. Pan SW, Shu CC, Feng JY, et al. Microbiological Persistence in Patients With Mycobacterium avium Complex Lung Disease: The Predictors and the Impact on Radiographic Progression. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 927-34.
37. Park HY, Jeong B-H, Chon HR, et al. Lung Function Decline According to Clinical Course in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *CHEST* 2016; 150: 1222-32.
38. Olliaro P and Dautzenberg B. Control of the body burden of M. avium complex is associated with improved quality of life and prolonged survival of patients with AIDS: a prospective trial with rifabutin combined with isoniazid, clofazimine, ethambutol. *J Chemother* 1994; 6: 189-96.
39. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement:

diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van amikacine
liposomale inhalatie suspensie (Arikayce®
liposomaal) voor de behandeling van
persisterende Mycobacterium Avium Complex
longinfectie

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 23 november 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019058828
Volgnummer	2020006616
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie
Fabrikant	Insméd

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

1.1 Geregistreerde indicatie—5

1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

2.1 Aantal patiënten—7

2.2 Substitutie—10

2.3 Kosten per patiënt per jaar—10

2.4 Aannames—11

3 Budgetimpactanalyse—13

4 Conclusie—15

5 Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce® liposomaal) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Deze budgetimpactanalyse (BIA) is opgesteld ten behoeve van een farmaco-economische (FE) vrijstellingsaanvraag. Het Zorginstituut hanteert een grenswaarde van €10 miljoen voor het uitvoeren van een FE-analyse.

Het doel van deze BIA is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) is geregistreerd voor de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben[1].

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er zijn geen Nederlandse richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van MAC-longziekten, noch van NTM longziekten waar de MAC-longziekten onder vallen. De registratiehouder heeft daarom contact gezocht met het expertisecentrum voor NTM-longziekten in Nederland, zijnde het Radboud UMC. Dit centrum heeft een protocol voor de diagnose en behandeling van NTM-longziekten. Dat protocol geeft aan dat als er na 6 maanden behandeling sprake is van een persistente infectie zonder klinische verbetering intraveneuze (IV) amikacine en clofazimine kunnen worden toegevoegd aan het bestaande rifampicine-ethambutol-azitromycine-regime of (alleen) IV-amikacine aan het bestaande clofazimine-ethambutol-azitromycine-regime. Het gebruik van IV amikacine is off-label in deze indicatie en experts hebben aangegeven dat zij IV amikacine als een suboptimaal laatste redmiddel zien en niet als de standaardbehandeling. Het Radboud UMC-protocol adviseert ook over het gebruik van ALIS: "Overweeg liposomale amikacine-inhalatie als voortzetting na stop IV amikacine of als een alternatief in geval van intolerantie."

Het Expertisecentrum en andere longartsen in Nederland gebruiken ook de internationale richtlijnen van de ATS/IDSA en de British Thoracic Society (BTS) om hen te ondersteunen bij de diagnose en behandeling van NTM-longziekten[2, 3]. De huidige ATS/IDSA-richtlijn is in 2007 gepubliceerd en op korte termijn zal een bijgewerkte versie gepubliceerd worden. De richtlijn zal hoogstwaarschijnlijk het gebruik van ALIS (als onderdeel van een antibacterieel behandelingschema) aanbevelen bij patiënten met MAC-longziekte bij wie sprake is van therapie falen na ten minste 6 maanden behandeling met een op de richtlijn gebaseerd antibacterieel behandelingschema. Dit is ook de verwachte plek van ALIS in het behandelalgoritme voor deze BIA.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie en incidentie

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de incidentie en prevalentie van MAC-longziekten in Nederland (en West-Europa). Wel zijn er gegevens uit Europa die betrekking hebben op NTM-longziekten in het algemeen. De jaarlijkse prevalentie varieert van ongeveer 3/100.000 inwoners tot 6,5/100.000 inwoners[4-6]. In een abstract gepresenteerd tijdens de European NTM and Bronchiectasis Workshop door Schildkraut et al. worden Nederlandse schattingen voor de prevalentie van NTM-longziekte gegeven[7]. De schatting leidde tot een jaarlijkse prevalentie van tussen de 6,2 en 9,9 per 100.000 personen. De ondergrens werd bepaald in de veronderstelling dat longartsen die werden uitgesloten van het onderzoek vanwege de zorg voor te weinig patiënten met bronchiëctasie geen NTM-longziekte patiënten hebben. De bovengrens veronderstelt dat deze longartsen hetzelfde aantal NTM-longziekte patiënten behandelen als longartsen die wel in het onderzoek waren meegenomen. Een klinisch expert geeft aan dat de bovengrens niet waarschijnlijk is, omdat kan worden verwacht dat longartsen die patiënten met bronchiëctasie behandelen meer patiënten met NTM-longziekte zien dan longartsen die geen patiënten met bronchiëctasie behandelen. De incidentie van NTM-longziekte is namelijk hoger bij patiënten met bronchiëctasie. Deze klinisch expert geeft aan dat in het meest realistische scenario de prevalentie tussen de 6 en 6,5/100.000 personen ligt.

Voor deze BIA wordt er een schatting gemaakt van een prevalentie van NTM-longziekten van 6,3/100.000 inwoners. Deze schatting komt overeen met de jaarlijkse prevalentie in Europa, de schatting door Schildkraut et al.[7] en de input van de klinisch expert.

De registratiehouder heeft in de aangeleverde BIA rekening gehouden met een jaarlijks groeipercentage van de prevalentie van NTM-longziekten van 11,54%. Dit is gebaseerd op een recente Amerikaanse studie, waarin schattingen worden beschreven van de jaarlijkse incidentie en prevalentie voor de periode 2008 tot 2015[8]. De jaarlijkse groei in incidentie en prevalentie in de Verenigde Staten is +5,2% en 7,5%, respectievelijk. Volgens van Ingen et al. [9] is de jaarlijkse groei van de incidentie in Nederland 8%. Gebruikmakend van de correlatie tussen de jaarlijkse groei in incidentie en prevalentie in de Verenigde Staten is dit geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie door de volgende berekening toe te passen:

$$\frac{\text{Jaarlijkse groei incidentie in NL}}{\text{Jaarlijkse groei incidentie in V.S.}} * \text{Jaarlijkse groei in prevalentie in V.S.} = \frac{8\%}{5,2\%} * 7,5\% = 11,54\%.$$

Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep geconsulteerd, die aangeeft dat de jaarlijkse groei in prevalentie rond de 10% zou moeten liggen. Recente studies uit Duitsland en Spanje rapporteren ongeveer dezelfde groei in prevalentie[10, 11]. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de schatting van de jaarlijkse groei van de prevalentie van NTM-longziekten zoals gepresenteerd door de registratiehouder.

Aandeel MAC-longziekten

NTM-longziekten kunnen worden veroorzaakt door een aantal verschillende NTM-soorten, waaronder MAC. In 2009 beschreven van Ingen et al. [9] dat in de regio Nijmegen-Arnhem van de 53 patiënten met een NTM-longziekte er 26 een MAC-longziekte hadden (49%). Hiervan waren 24 patiënten besmet met het

mycobacterium avium en 2 met het mycobacterium intercellulare. De voorgenoemde aantallen zijn het aantal diagnoses dat voldoet aan de ATS/IDSA-criteria[2]. Vergelijkbare percentages worden gerapporteerd in studies uitgevoerd in andere Europese landen (44%-58%)[12-16]. Voor deze BIA wordt ervan uit gegaan dat 50% van de NTM-longziekte patiënten een MAC-longziekte hebben.

Aandeel patiënten die behandeld gaat worden met antibiotica

Er is veel heterogeniteit in de ernst van de ziekte bij patiënten met een MAC-longziekte. Er zijn diverse redenen om geen behandeling met een antibacterieel behandelingschema te starten, dit is onder andere afhankelijk van de ernst van de ziekte. Bij een deel van de patiënten kunnen verbeteringen al worden bereikt door bijvoorbeeld de behandeling van onderliggende ziekten te optimaliseren, door de longklaring te verbeteren of door de algemene weerstand van de patiënten te verbeteren.

In verschillende internationale studies is het percentage patiënten die behandeld worden bepaald, dit percentage varieert van 35% tot 69% [14, 17-20]. Een klinisch expert geeft aan dat het moeilijk is om deze internationale gegevens te extrapoleren naar de Nederlandse setting. De expert schat dat in Nederland MAC-longziekten in 50% van de gevallen wordt behandeld. De Nederlandse artsen richten zich namelijk meer op een initiële behandeling van onderliggende ziekten of aandoeningen, met als doel de start van de behandeling met antibiotica te voorkomen. De ervaringen met de belasting van een antibioticabehandeling en de lage effectiviteit ervan spelen een rol bij het uitstellen of volledig vermijden van de behandeling van MAC-longziekten met antibiotica in Nederland, met name in algemene ziekenhuizen waar weinig ervaring is op dit vlak.

Voor deze BIA wordt ervan uit gegaan dat 50% van de patiënten met een MAC-longziekte behandeld gaan worden met antibiotica.

Aandeel patiënten met een persistente MAC-longziekte

Persistentie houdt in dat patiënten gedurende minimaal 6 maanden aanhoudend positief zijn voor MAC (vastgesteld via sputumkweeken), ondanks behandeling met een antibacterieel behandelingschema. Gegevens gepubliceerd in 2009 door Van Ingen et al. geven aan dat bij 50% van de MAC-longziekte patiënten in de regio Nijmegen-Arnhem verbetering werd waargenomen als gevolg van de therapie [9]. Zweijpfenning et al. hebben in 2017 een Nederlands cohort beschreven, waarin ook de percentages voor '6-maanden-sputumkweek-negativiteit' voor verschillende NTM-soorten worden beschreven [21]. Na 6 maanden was er bij 41,2% van de NTM-longziekte patiënten sprake van een kweekconversie (kweekconversie is een diagnostisch criterium wat inhoudt dat de patiënt genezen/herstellende is van de infectie), wat overeenkomt met een 6-maanden-persistentiepercentage van 58,8%. Een meta-analyse geeft 6-maanden-kweekconversiepercentages aan van 64% (per protocol) en 53% (Intention To Treat, ITT) (met een persistentie van 36% en 47%, respectievelijk) [22]. Op basis van de beschikbare klinische gegevens en de aanvullende feedback van een klinisch expert wordt het persistentiepercentage na 6 maanden behandeling met een antibacterieel behandelingschema geschat op 50%.

Aandeel patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met ALIS

Een klinisch expert geeft aan dat er verscheidene redenen zijn om geen therapie te starten met ALIS:

- Resistentie tegen amikacine
- Risico's bij de introductie van amikacine wegens zwaarder dan voordelen bij specifieke patiënten.
- Allergie of andere contra-indicatie voor het gebruik van amikacine

- Intolerantie voor inhalatietherapieën (bijvoorbeeld door verminderde longfunctie)
- Andere medische reden om ALIS niet te starten
- Deelname aan een klinische studie

De last van een inhalatietherapie, het risico op bijwerkingen en de andere bovengenoemde factoren leiden volgens een klinisch expert tot een geschat exclusiepercentage van 20%. Dit betekent dat 80% een therapie met ALIS zou kunnen starten.

In tabel 1 staat een overzicht van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met ALIS. Het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met ALIS is gevalideerd door de beroepsgroep. Hierbij is nog geen rekening gehouden met de jaarlijkse groeiende prevalentie, in tabel 2 staat een overzicht waar rekening is gehouden met de jaarlijkse groei van de prevalentie van NTM-longziekten van 11,54%.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten dat in jaar 1 in aanmerking komt voor behandeling met ALIS

	Realistische schatting
Nederlandse bevolkingsgrootte (2019)	17.282.163
Prevalentie NTM-longziekte	6,3/100.000
Aantal patiënten met een NTM-longziekte	1089
Aantal patiënten met een MAC-longziekte (50%)	545
Aantal patiënten die behandeld worden met een antibacterieel behandelingschema (50%)	273
Aantal patiënten met een persistente infectie (50%)	137
Aantal patiënten die in aanmerking komen voor behandeling (80%)	110
Totaal aantal patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met ALIS	110

Tabel 2. Geschatte aantal patiënten in aanmerking komt voor behandeling met ALIS, rekening houdend met een groeiende prevalentie

	Realistische schatting
Jaar 1	110
Jaar 2	123
Jaar 3	137

Marktpenetratie

De registratiehouder verwacht niet dat alle patiënten op korte termijn met het geneesmiddel zullen starten. De registratiehouder geeft aan dat in de Verenigde Staten eind 2019 een marktpenetratie van 25% was. Het product werd daar eind september 2018 geïntroduceerd. De registratiehouder schat de marktpenetratie voor de Nederlandse situatie op 40% in het eerste jaar, 50% in het tweede jaar en 60% in het derde jaar. Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep bevraagd over de gepresenteerde marktpenetratie. De beroepsgroep bevestigt de gepresenteerde marktpenetratie en geeft aan dat er geen reden is om uit te gaan van hogere percentages.

Indicatieverbreding/off-label gebruik

Er wordt geen indicatieverbreding verwacht. Wel is er risico op off-label gebruik aanwezig. Verwacht wordt dat de Nederlandse longartsen het geneesmiddel ook zouden willen voorschrijven bij andere invaliderende persistente NTM-longziekten veroorzaakt door NTM-soorten die gevoelig zijn voor amikacine. Vooral persistente M. abscessus-longziekte (voornamelijk bij patiënten met

taaislijmziekte) wordt genoemd als een kandidaat voor off-label gebruik van ALIS. Bovendien kan niet worden uitgesloten dat longartsen ALIS direct aan het begin van de behandeling willen gebruiken (wanneer er nog geen sprake is van een persistente infectie).

2.2 Substitutie

ALIS wordt voorgeschreven als aanvulling op een door de richtlijnen gebaseerd antibacterieel behandelingschema. Daarom is er geen sprake van substitutie van andere geneesmiddelen.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Apotheekinkoopprijs

De AIP is nog niet ingediend voor publicatie in de G-Standaard. Op het moment van indiening van het vergoedingsdossier zal de verwachte AIP voor de bestaande verpakking van 28 flacons voor verneveling met 590 mg suspensie €10.344 zijn.

Behandelschema

De aanbevolen dosering is één flacon ALIS eenmaal daags toegediend via orale inhalatie. Behandeling moet worden voortgezet tot 12 maanden na kweekconversie. Deze 12 maanden volgen op de eerste maand van 3 opeenvolgende maanden met kweekconversie. Dit houdt in dat bij kweekconversie binnen 6-8 maanden de maximale behandelduur 18 maanden is.

De registratiehouder geeft aan dat dit niet de werkelijke gemiddelde behandelduur met ALIS reflecteert. In de fase III INS-212 studie stopte ongeveer 35% van de patiënten voortijdig. Dit komt overeen met een door de registratiehouder uitgevoerde analyse onder Amerikaanse patiënten, daar bleek dat ongeveer 70% van de patiënten de behandeling voortzet na 4 maanden. De gemiddelde behandelduur in het INS-212-onderzoek voor alle patiënten was 7,7 maanden (mediaan 7,8 maanden). In de INS-212 studie werd een stopregel toegepast als er in maand 6 geen kweekconversie was bereikt. Het is onduidelijk of deze stopregel ook zal worden toegepast in de Nederlandse praktijk. De registratiehouder geeft aan dat niet verwacht wordt dat de behandeling met ALIS langer dan 6 maanden zal doorgaan als er eerder geen respons wordt waargenomen.

Wel is er een extensie studie uitgevoerd, de INS-312 studie, waar patiënten die geen respons hadden na 6 maanden alsnog doorbehandeld werden tot een maximum van 12 maanden. Verder geeft ook een klinisch expert aan dat de stopregel van 6 maanden in de praktijk niet gehanteerd gaat worden. Deze expert geeft namelijk aan dat het niet ongebruikelijk is dat het effect van ALIS zich pas in maand 6 tot 12 van de therapie openbaart. Vanwege de onzekerheid of patiënten doorbehandeld gaan worden wordt er gerekend met twee scenario's. In scenario 1 is de gemiddelde behandelduur 7,7 maanden, conform de INS-212 studie. In scenario 2 is de gemiddelde behandelduur 9,6 maanden, dit is gebaseerd op data uit de INS-212 en INS-312 studie. De registratiehouder heeft dit op verzoek van het Zorginstituut berekend. In scenario 1 zijn de totale kosten per patiënt €86.523 en in scenario 2 €107.873. De door het Zorginstituut geconsulteerde beroepsgroep geeft aan dat de gemiddelde behandelduur van 9,6 maanden het meest representatief is.

Toedieningskosten

Voor het toedienen van ALIS wordt gebruik gemaakt van een vernevelaar, de registratiehouder geeft aan dat deze gedistribueerd gaat worden door Eurocept, als onderdeel van een Home Care Programma. De vergoeding van vernevelaar is volgens Eurocept onderhevig aan 'dagfees', die maximaal €2,50 bedragen afhankelijk van de complexiteit van de vernevelaar. De verwachting is dat de

vernevelaar voor ALIS €2,50 per dag kost. Deze kosten zijn niet meegenomen bij het bepalen van de budgetimpact gezien de beperkte kosten.

Therapietrouw

De gemiddelde terapietrouw vanaf baseline tot het einde van de behandeling in de fase III INS-212 studie voor patiënten die de therapie niet binnen de eerste 3 maanden stopten, was 86,16%. De registratiehouder geeft aan dat dit relatief hoog is en dat dit komt door de gecontroleerde klinische omgeving. ALIS is sinds september 2018 beschikbaar in de Verenigde Staten en de registratiehouder heeft daar de terapietrouw bepaald, deze ligt tussen de 80 en 85%.

De registratiehouder geeft aan dat het de bedoeling is om in Nederland een programma te implementeren ter ondersteuning van patiënten die met ALIS worden behandeld. Dit programma zal geïmplementeerd worden in samenwerking met Eurocept Home Care (Houten) en is vergelijkbaar met het Arikares-programma in de Verenigde Staten. Als zodanig kan in Nederland een vergelijkbare terapietrouw worden verwacht als in de Verenigde Staten. Er zijn in dit stadium geen specifieke redenen om voor Nederland uit te gaan van andere percentages voor de terapietrouw. De registratiehouder gaat uit van een terapietrouw van 85% in de aangeleverde BIA. Als reden geeft de registratiehouder aan dat terapietrouw voor inhalatietherapieën vaak laag is, gebaseerd op verschillende studies waarin terapietrouw varieert van 20% tot meer dan 60% [23-25]. Het Zorginstituut acht het plausibel dat terapietrouw lager is dan 100%, en gebruikt in deze BIA het voorgestelde percentage van 85% voor terapietrouw.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Geschatte jaarlijkse prevalentie patiënten gediagnosticeerd met NTM-longziekte van 6,3/100.000 inwoners
- Geschatte jaarlijkse groei van de prevalentie van NTM-longziekten van 11,54%
- Schatting jaarlijkse prevalentie patiënten gediagnosticeerd met MAC-longziekte in Nederland: 50% van de prevalentie van NTM-longziekte
- Schatting jaarlijkse prevalentie patiënten met MAC-longziekte behandeld met een antibacterieel behandelingschema: 50% van de patiënten met MAC-longziekte
- Schatting jaarlijkse prevalentie patiënten met MAC-longziekte behandeld met een antibacterieel behandelingschema met persistente MAC-longziekte na 6 maanden behandeling (in lijn met de verwachte indicatie van ALIS): 50% van de prevalentie van patiënten met MAC-longziekte behandeld met een antibacterieel behandelingschema
- Geschat percentage patiënten met persistente MAC-longziekte die niet met ALIS kunnen beginnen: 20%. Percentage patiënten die kunnen starten: 80%
- Geschatte marktpenetratie: jaar 1: 40%, jaar 2: 50%, jaar 3: 60%
- Op het moment van indiening van het vergoedingsdossier zal de verwachte AIP voor de bestaande verpakking van 28 flacons voor verneveling met 590 mg suspensie €10.344 zijn
- Behandeling met ALIS, als onderdeel van een antibacterieel behandelingschema, moet 12 maanden na kweekconversie worden voortgezet volgend op de eerste maand van 3 opeenvolgende maanden met kweekconversie
- Er wordt gerekend met twee scenario's; in scenario 1 is de gemiddelde behandelduur 7,7 maanden conform de INS-212 studie en wordt ervanuit gegaan dat patiënten stoppen na 6 maanden als ze geen kweekconversie bereiken. In scenario 2 is de gemiddelde behandelduur 9,6 maanden en kunnen patiënten doorbehandeld worden na 6 maanden als ze geen

kweekconversie bereiken.

- Voor de behandelduur van 7,7 maanden in scenario 1 zijn de kosten per patiënt per jaar gelijk aan €86.523.
- Voor de behandelduur van 9,6 maanden in scenario 2 zijn de kosten per patiënt per jaar gelijk aan €107.873.
- In deze BIA wordt er gerekend met een therapietrouw van 85%.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 en 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer amikacine liposomale inhalatie suspensie aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van persistente Mycobacterium Avium Complex longinfectie bij respectievelijk een realistische en hoge schatting. Alleen de geneesmiddelkosten zijn meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Schatting van de totale kosten van de toevoeging van amikacine liposomale inhalatie suspensie aan het behandelarsenaal voor behandeling van persistente Mycobacterium Avium Complex longinfectie (scenario 1, gemiddelde behandelduur 7,7 maanden)

Lage schatting		Duur behandeling (maanden)	Aantal patiënten ⁱⁱ	Totale kosten ⁱⁱⁱ
Jaar 1	Cohort 1	6 ⁱ	44	€2.521.527
				€2.521.527
Jaar 2	Cohort 1	1,7	44	€714.433
	Cohort 2	6	62	€3.553.061
				€4.267.494
Jaar 3	Cohort 2	1,7	62	€1.006.701
	Cohort 3	6	82	€4.699.210
				€5.705.911

ⁱ gemiddeld starten patiënten halverwege het jaar hun behandeling. In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling

ⁱⁱ bepaald op basis van de patiënten aantallen in tabel 2 en de marktpenetratie

ⁱⁱⁱ duur behandeling ÷ totale behandelduur van 7,7 maanden * kosten per patiënt per jaar met behandelduur van 7,7 maanden van €86.523 * aantal patiënten * therapietrouw van 85%

Tabel 5: Schatting van de totale kosten van de toevoeging van amikacine liposomale inhalatie suspensie aan het behandelarsenaal voor behandeling van persistente Mycobacterium Avium Complex longinfectie (scenario 2, gemiddelde behandelduur 9,6 maanden)

Realistische schatting		Duur behandeling (maanden)	Aantal patiënten ⁱⁱ	Totale kosten ⁱⁱⁱ
Jaar 1	Cohort 1	6 ⁱ	44	€2.521.531
				€2.521.531
Jaar 2	Cohort 1	3,6	44	€1.512.919
	Cohort 2	6	62	€3.553.067
				€5.065.986
Jaar 3	Cohort 2	3,6	62	€2.131.840
	Cohort 3	6	82	€4.699.218
				€6.831.058

ⁱ gemiddeld starten patiënten halverwege het jaar hun behandeling. In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling

ⁱⁱ bepaald op basis van de patiënten aantallen in tabel 2 en de marktpenetratie

ⁱⁱⁱ duur behandeling ÷ totale behandelduur van 9,6 maanden * kosten per patiënt per jaar met behandelduur van 9,6 maanden van €107.873 * aantal patiënten * therapietrouw van 85%

4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, behandelduur, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van amikacine liposomale inhalatie suspensie (Arikayce® liposomaal) bij behandeling van persisterende *Mycobacterium Avium*-complex longinfectie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €5,7 tot €6,9 miljoen afhankelijk van de behandelduur. Het gaat hierbij om 70 patiënten in het derde jaar na opname in het basispakket. Uitgaande van een gemiddelde behandelduur van 7,7 maanden zijn de kosten per patiënt €86.523 en bij een behandelduur van 9,6 maanden zijn de kosten per patiënt €107.873.

Hierbij bestaat onzekerheid over de Nederlandse prevalentie van MAC-longziekte, de groei van deze prevalentie, het behandelingsalgoritme, de marktpenetratie, het percentage patiënten met een persistente infectie en de verwachte behandelduur met ALIS.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 23 november 2020.

5 Referenties

1. European Medicines Agency (EMA). Draft SmPC amikacine (Arikayce liposomal®). 2020
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
3. Haworth CS BJ, Capstick T, et al. . British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72.
4. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):1102-5.
5. D. Wagner JvI, J. Adjemian, C. Lange, D. R. Prevots, D. Griffith, J. Gallagher, R. Gupta, C. Haworth. Annual Prevalence and Treatment Estimates for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in Europe: A NTM-NET Collaborative Study. *European Respiratory Journal*. 2014;44:1067.
6. Axson EL, Bloom CI, Quint JK. Nontuberculous mycobacterial disease managed within UK primary care, 2006-2016. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(9):1795-803.
7. JA Schildkraut OJ, Bakker M, Hoefsloot W, Van Ingen J, Van der Laan R, Obradovic M. Epidemiology of non-tuberculous mycobacterial lung disease and associated hospital admissions in the Netherlands. Poster presented at the European NTM and Bronchiectasis Workshop. 2019.
8. Winthrop KL, Marras TK, Adjemian J, Zhang H, Wang P, Zhang Q. Incidence and Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in a Large U.S. Managed Care Health Plan, 2008-2015. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):178-85.
9. van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, Hoefsloot W, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*. 2009;64(6):502-6.
10. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):1102-5.
11. Santin M, Barrabeig I, Malchair P, Gonzalez-Luquero L, Benitez MA, Sabria J, et al. Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(6):1091-4.
12. Matthiessen W, Schmidt C, Rusch-Gerdes S, Schonfeld N. [Significance of local and general risk factors for the pathogenesis of pulmonary, non-tuberculous mycobacteriosis in non-AIDS patients]. *Pneumologie*. 2010;64(5):281-90.
13. Cowman S, Burns K, Benson S, Wilson R, Loebinger MR. The antimicrobial susceptibility of non-tuberculous mycobacteria. *J Infect*. 2016;72(3):324-31.
14. Rawson TM, Abbara A, Kranzer K, Ritchie A, Milburn J, Brown T, et al. Factors which influence treatment initiation for pulmonary non-tuberculous mycobacterium infection in HIV negative patients; a multicentre observational study. *Respir Med*. 2016;120:101-8.
15. Andrejak C, Thomsen VO, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):514-21.
16. Andrejak C, Peuchant O, Segonds C, Terru D, Schramm F, Veziris N, et al. Infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses en France : étude de cohorte de 499 cas entre 2009 et 2012. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2016;33.

17. van Ingen J, Wagner D, Gallagher J, Morimoto K, Lange C, Haworth CS, et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J*. 2017;49(2).
18. Schiff HF, Jones S, Achaiah A, Pereira A, Stait G, Green B. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens: seven year experience in a UK hospital. *Sci Rep*. 2019;9(1):1730.
19. Marras TK, Mirsaeidi M, Vinnard C, Chan ED, Eagle G, Zhang R, et al. Guidelines-based treatment associated with improved economic outcomes in nontuberculous mycobacterial lung disease. *J Med Econ*. 2019;22(11):1126-33.
20. Ricotta EE, Olivier KN, Lai YL, Prevots DR, Adjemian J. Hospital-based antibiotic use in patients with Mycobacterium avium complex. *ERJ Open Res*. 2018;4(4).
21. Zweijpfenning S, Kops S, Magis-Escurra C, Boeree MJ, van Ingen J, Hoefsloot W. Treatment and outcome of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in a predominantly fibro-cavitary disease cohort. *Respir Med*. 2017;131:220-4.
22. Pasipanodya JG, Ogbonna D, Deshpande D, Srivastava S, Gumbo T. Meta-analyses and the evidence base for microbial outcomes in the treatment of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl_2):i3-i19.
23. Llor C, Hernández S, Bayona C, Moragas A, Sierra N, Hernández M, et al. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *Int J Infect Dis*. 2013;17(3):e168-72.
24. López-Campos JL, Quintana Gallego E, Carrasco Hernández L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1503-15.
25. McCullough AR, Tunney MM, Quittner AL, Elborn JS, Bradley JM, Hughes CM. Treatment adherence and health outcomes in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:107.