

# College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland  
Postbus 520  
3700 AM ZEIST

0530.2013086314

Datum 28 januari 2014  
Betreft Beoordeling en duiding Amfotericine B in lipidecomplex (Abelcet®)

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**  
Mw. dr. C.M.J. van der  
Meijden

T +31 (0)20 797 87 45

**Onze referentie**  
2013155331

Geachte heer of mevrouw,

Met deze brief informeren wij u over de conclusie van het CVZ dat Amfotericine B in lipidecomplex (Abelcet®) bij de 1e-lijnsbehandeling voor invasieve aspergillose niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar bij zowel de 2e-lijnsbehandeling voor invasieve aspergillose als behandeling voor zygomycose wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Derhalve valt amfotericine B in lipidecomplex bij deze twee indicaties onder de dekking van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Ter toelichting hierbij het volgende.

## **Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk**

Amfotericine B in lipidecomplex (Abelcet®) is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De procedure voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) is daarom niet van toepassing. De vraag is daarom of amfotericine B in lipidecomplex valt onder de dekking van de Zvw zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft het de vraag of amfotericine B in lipidecomplex zorg is, zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het CVZ leiden. Hierbij heeft het CVZ zich laten adviseren door zijn Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), dit is de voorganger van de Wetenschappelijke adviesraad (WAR).

Amfotericine B in lipidecomplex is geregistreerd als behandeling voor 'invasieve aspergillose'. Het is niet geregistreerd voor 'zygomycose', maar in de praktijk is het niet eenvoudig om op basis van het klinisch beeld te differentiëren tussen aspergillose en zygomycose. De behandeling wordt meestal ingezet voordat een definitieve diagnose is gesteld.

De CFH is tot het oordeel gekomen dat bij de behandeling van zygomycose amfotericine B in lipidecomplex een gelijke waarde heeft ten opzichte van amfotericine B in liposomen.

Bij patiënten met waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose voldoet amfotericine B in lipidecomplex als 1e-lijnsbehandeling niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en als 2e-lijnsbehandeling heeft amfotericine B in lipidecomplex een gelijke waarde ten opzichte van amfotericine B in liposomen.

De standaardbehandeling van volwassenen met invasieve aspergillose is of voriconazol of amfotericine B in liposomen. In 2008 en 2010 heeft de CFH de waarde van amfotericine B in liposomen ten opzichte van voriconazol al beoordeeld. Daarom is nu amfotericine B in lipidecomplex alleen met amfotericine B in liposomen vergeleken. Uit de vergelijking komt dat de effectiviteit van amfotericine B in lipidecomplex in de 1e-lijnsbehandeling (bij intolerantie voor voriconazol) van patiënten met invasieve aspergillose minder goed is onderbouwd dan amfotericine B in liposomen. Als 2e-lijnsbehandeling (na falen van voriconazol) is amfotericine B in lipidecomplex ongeveer even effectief als amfotericine B in liposomen. Bij zygomycose is Amfotericine B in lipidecomplex even effectief als amfotericine B in liposomen. Er zijn aanwijzingen dat amfotericine B in lipidecomplex nefrotoxischer is dan amfotericine B in liposomen, maar er is geen bewijs dat er daadwerkelijk een relevant verschil tussen de middelen is in de frequentie en de ernst van bijwerkingen.

Het CVZ heeft het oordeel van de CFH afgewogen en concludeert dat de effectiviteit van amfotericine B in lipidecomplex als 1e-lijnsbehandeling voor invasieve aspergillose niet voldoende is onderbouwd en daarom niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Amfotericine voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk als 2e-lijnsbehandeling voor invasieve aspergillose en ook als behandeling voor zygomycose.

### **Budgetimpact**

De prognose van de budgetimpact van het gebruik van het geneesmiddel binnen de door ons aanbevolen toepassing, wordt geschat op 0,9 miljoen voor zygomycose en 5 miljoen voor invasieve aspergillose per jaar. De grootte van de budgetimpact is afhankelijk van het aantal te behandelen patiënten en de behandelduur per patiënt.

Bij de behandeling met amfotericine B in lipidecomplex voor 'invasieve aspergillose' bedragen de kosten per behandelde patiënt gemiddeld € 27.673 (168 flacons). Door de langere behandelduur liggen de gemiddelde kosten per behandelde patiënt bij zygomycose hoger, namelijk op €46.122. Als 182 patiënten met invasieve aspergillose per jaar in aanmerking komen voor behandeling met amfotericine B in lipidecomplex dan komen de kosten neer op € 5,0 miljoen. Als jaarlijks 19 patiënten met invasieve zygomycose in aanmerking komen voor behandeling met amfotericine B in lipidecomplex dan bedragen de totale kosten € 0,9 miljoen per jaar.

### **Voorwaardelijke financiering**

Omdat Amfotericine B in lipidecomplex voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk maakt het onderdeel uit van het verzekerde pakket.

Omdat er onzekerheid is over de doelmatigheid en het gepast gebruik van amfotericine B in lipidecomplex stelt het CVZ aan de minister van VWS een voorwaardelijke financiering voor. Het CVZ zal in overleg treden met de fabrikant en de belanghebbende partijen over de te verwachte uitkomsten en onderbouwing. Na 4 jaar zal op basis van de doelmatigheid en het gebruik in de praktijk worden getoetst. Op basis van aanvullende gebruiksgegevens in de praktijk zal CVZ nader adviseren over continuering van opname of uitsluiting van de verzekering.

**Tot slot**

Medisch-specialistische zorg is in de polissen van zorgverzekeraars open omschreven. Door het CVZ uitgebrachte standpunten zijn expliciete uitspraken over de inhoud van het basispakket, waardoor aanpassing van de polissen door de zorgverzekeraars niet nodig is. Dit standpunt is voor de praktijk richtinggevend. Tegen dit standpunt staat geen bestuursrechtelijk beroep open. De uitvoering geschiedt door de zorgverzekeraar ter uitvoering van zijn privaatrechtelijke polis.

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en dure geneesmiddelen vast en heeft voor amfotericine B in lipidecomplex een zorgactiviteit in de vorm van een 'add-on' vastgesteld.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

**Datum**  
28 januari 2014

**Onze referentie**  
2013155331

## Farmacotherapeutisch rapport amfotericine (Abelcet®) bij de indicaties 'aspergillose' en 'zygomycose'

**amfotericine (Abelcet®; ABLC)**, concentraat voor suspensie voor intraveneuze infusie 5 mg/ml; 1 injectieflacon van 20 ml bevat 100 mg ofwel 100.000 IU amfotericine B

**Geregistreerde indicatie.** "De behandeling van ernstige systemische en/of diepe mycoses veroorzaakt door *Candida albicans*, of *Aspergillus* bij immunocompetente of immuungecompromitteerde patiënten waarbij vanwege toxiciteit of nierfunctiestoornis het gebruik van conventioneel amfotericine B is gecontraïndiceerd."

**Indicaties waarvoor fabrikant opname in BDG aanvraagt.** "toepassing in de tweede lijn (na voriconazol) bij de behandeling van ernstige systemische invasieve schimmelinfecties die (waarschijnlijk) zijn veroorzaakt door *Aspergillus* spp, of als eerstelijns behandeling wanneer de toepassing van voriconazol niet of minder geschikt is" en "toepassing bij de behandeling van een door zygomyceten veroorzaakte infectie".

**Beoordeelde indicaties.** Behandeling van invasieve aspergillose (waarschijnlijk of zeker) of zygomycose.

**Dosering.** 3-5,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag, i.v.

**Werkingsmechanisme.** Amfotericine B bindt aan ergosterol in de celwand van de schimmel. Dit resulteert in beschadiging van de celmembraan. De cel verliest daardoor haar celinhoud en sterft uiteindelijk af. Het middel heeft een fungicide of fungistatische activiteit, afhankelijk van de concentratie en van de gevoeligheid van de schimmel.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** De effectiviteit van ABLC in de 1e-lijnsbehandeling van patiënten met invasieve aspergillose is minder goed onderbouwd en minder gunstig dan die van L-AMB. Als 2e-lijnsbehandeling is ABLC ongeveer even effectief als L-AMB. Bij zygomycose zijn beide middelen waarschijnlijk even effectief.

**Ongunstige effecten.** Er zijn aanwijzingen dat ABLC nefrotoxischer is dan L-AMB, maar er zijn geen overtuigende gegevens dat er daadwerkelijk een relevant verschil tussen de middelen is in de frequentie en de ernst van bijwerkingen.

**Ervaring.** De ervaring met ABLC is ruim en die met L-AMB ook. Beide middelen zijn meer dan 10 jaar op de markt.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van ABLC is dezelfde als die van L-AMB. Er zijn geen relevante verschillen tussen de middelen wat betreft contra-indicaties, gebruik bij specifieke groepen en interacties.

**Gebruiksgemak.** ABLC is even gemakkelijk in het gebruik als L-AMB. Beide worden 1 x per dag toegediend als intraveneuze infusie.

**Eindconclusie.** In de behandeling van patiënten met waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose heeft ABLC als 1e-lijnsbehandeling (bij contra-indicatie voor voriconazol) een therapeutische minderwaarde t.o.v. L-AMB en als 2e-lijnsbehandeling (na falen van voriconazol) een gelijke therapeutische waarde als L-AMB. In de behandeling van zygomycose is er een gelijke therapeutische waarde t.o.v. L-AMB.

**NB. De CFH heeft de waarde van amfotericine B ten opzichte van voriconazol beoordeeld in 2008 en 2010.**

## **1. Aandoening**

### **Aspergillose**<sup>1-3</sup>

**Symptomen.** Invasieve aspergillose manifesteert zich voornamelijk pulmonaal, maar treedt ook op in de paranasale sinussen, de hersenen en als hematogeen gedissemineerde infectie. De schimmel groeit in het omliggende weefsel, wat leidt tot necrose en bloedingen. Het klinisch beeld van invasieve aspergillose is aspecifiek. De meeste patiënten hebben episoden van koorts. Bij invasieve aspergillose van de long kan een droge hoest ontstaan of pleurawrijven.

**Ontstaanswijze.** De mens wordt continu blootgesteld aan schimmelsporen door het inademen van lucht die deze sporen bevat. De *Aspergillus*-sporen zijn 3-5 µm groot en dringen na inademing door tot in de longblaasjes. Bij gezonde mensen ruimen macrofagen deze sporen op, maar bij patiënten met verminderde afweer kunnen de sporen ontkiemen en uitgroeien tot schimmeldraden, wat bijvoorbeeld een pulmonale infectie tot gevolg heeft.

**Prevalentie/incidentie.** Aspergillose komt vooral voor bij patiënten met verminderde weerstand, zoals na een stamceltransplantatie of chemotherapie voor een hematologische maligniteit. De incidentie bij patiënten met hematologische maligniteiten is 0,3-12,8%.

**Ernst.** De letaliteit van invasieve aspergillose is 50-90%. De variatie is het gevolg van de onderliggende ziekte en de moeizame diagnostiek.

**Behandeling.** De aanbevolen antifungale behandeling bestaat uit voriconazol (tabel 1). Bij falen van voriconazol is Ambisome (L-AMB) de eerste keus. Indien er geen zygomycose is en ook geen intracerebrale aspergillose, kan caspofungine als tweede keus worden overwogen. De therapieduur is tenminste 6 tot 12 weken en varieert met het klinisch beloop, de kweekuitslagen en de evolutie van de afwijkingen op de CT-scan. Bij de behandeling van kinderen met acute invasieve aspergillose is de eerste keus voriconazol en de tweede keus Abelcet (ABLC). Indien voriconazol faalt, gaat de voorkeur uit naar ABLC, en vice versa.

### **Zygomycose**<sup>1 4 5</sup>

**Symptomen.** De frequentste manifestatie is rinocerebrale zygomycose. Patiënten met deze aandoening presenteren zich doorgaans met hoofdpijn, koorts en aangezichtspijn. Angio-invasieve groei leidt tot trombose, infarcting en bloedingen. Afhankelijk van de invasie-route gaat de infectie gepaard met symptomen als cellulitis van het gelaat, bloedneus, ontsteking van de oogkas, zwelling of uitpuiling van het oog. De invasie in de hersenen kan zich uiten als verlies van visus, oftalmoplegie en hersenzenuwuitval.

**Ontstaanswijze.** Rinocerebrale zygomycose ontstaat doordat inhalatie van schimmelsporen wordt gevolgd door lokale invasie via de slijmvliezen van mond, neus of bijholten. Door het invasieve karakter van het micro-organisme volgt snel doorgroei in bijholten, verhemelte, oogkas en hersenen.

**Incidentie.** De incidentie in Nederland wordt geschat op 30-50 gevallen per jaar. Bij patiënten die behandeld werden voor hematologische maligniteiten en patiënten die een transplantatie met hematopoëtische stamcellen hadden ondergaan, nam de incidentie toe van 0,09% in de periode maart 2001-maart 2002 tot 0,17% in mei 2002-mei 2003.

**Ernst.** Meestal is er een fulminant beloop in 3-10 dagen, maar ook langduriger ziektebeelden zijn beschreven.<sup>4</sup> De sterfte van patiënten met invasieve zygomycose bedraagt 35% bij patiënten zonder onderliggende ziekte, 44% bij patiënten met diabetes mellitus en 66% bij patiënten met onderliggende maligniteiten.

**Behandeling.** De behandeling van invasieve zygomycose is gebaseerd op dezelfde principes als die van invasieve infecties door andere filamenteuze schimmels, namelijk antifungale therapie, chirurgische ingrepen en modificatie van de gastheerweerstand door bijvoorbeeld vermindering van de immuunsuppressie. Invasieve zygomycose dient behandeld te worden met een lipide formulering van amfotericine B in een dosering van tenminste 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag (zie tabel 1). Bij falen van of intolerantie voor een lipideformulering van amfotericine B (ABLC of L-AMB) kan posaconazol worden overwogen.

Het is niet eenvoudig om op basis van het klinisch beeld te differentiëren tussen aspergillose en zygomycose. De behandeling wordt meestal ingezet voordat een definitieve diagnose is gesteld. Daarom worden in dit rapport beide indicaties besproken, conform de beoordeling van Ambisome.<sup>8</sup>

**Tabel 1. Aanbevolen middelen in de SWAB-richtlijn over de behandeling van invasieve aspergillose of zygomycose<sup>1</sup>**

	1e lijn	2e lijn, bij falen van of intolerantie voor 1e-lijnmiddel
<i>invasieve aspergillose</i>		
volwassenen	voriconazol	1e keus: L-AMB 2e keus: caspofungine, indien aspergillose niet intracerebraal is en er geen zygomycose is
kinderen	1e keus: voriconazol 2e keus: ABLC	1e (ipv voriconazol): ABLC 2e (ipv ABLC): voriconazol
<i>zygomycose</i>	ABLC of L-AMB	posaconazol

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

De keuze voor de vergelijkende behandeling volgt uit de standaardbehandeling, zoals is beschreven in de vorige paragraaf.

De waarde van voriconazol boven conventioneel amfotericine B is aangetoond in prospectief, gerandomiseerd onderzoek.<sup>6</sup> De CFH heeft in 2008 en 2010 geconcludeerd dat voriconazol een therapeutische meerwaarde heeft boven amfotericine B bij de primaire behandeling van patiënten met invasieve aspergillose.<sup>7,8</sup> Omdat er sindsdien geen nieuwe prospectieve studies met ABLC zijn gepubliceerd (zie tabel 3), verwijzen wij in dit rapport voor de waarde van ABLC t.o.v. voriconazol naar deze eerdere rapporten. De vergelijking gaat tussen ABLC en L-AMB. Bij ABLC (amfotericine B lipidecomplex) heeft het lipofiele deel van het amfotericinemolecuul een complex gevormd met 2 fosfolipiden. Deze complexen aggregeren tot een grote, lintvormige structuur. In L-AMB (liposomaal amfotericine B) is het lipofiele deel van het amfotericinemolecuul verpakt in de lipiden-dubbellaag van kleine liposomen.

ABLC en L-AMB verschillen in farmacokinetiek. ABLC heeft een groter verdelingsvolume, een lagere concentratie in het bloed en een hogere in de longen, het wordt sneller geklaard en heeft een langere eliminatie-halfwaardetijd (tabel 2).<sup>9,10</sup> De kinetiek van ABLC is lineair en de AUC neemt proportioneel met de dosering toe. Bij L-AMB wordt de steady state na dagelijks doseren binnen 4 dagen bereikt. Bij lage doseringen verdubbelt de AUC in steady state t.o.v. dag 1, terwijl bij de hoogste dosering (7,5 mg/kg), de AUC's op dag 1 en bij steady state vergelijkbaar zijn.<sup>9,10</sup>

De klinische relevantie van de hogere concentratie in de longen bij ABLC dan bij L-AMB, is onbekend.<sup>11</sup>

**Tabel 2. Farmacokinetische eigenschappen van amfotericine B lipidecomplex (ABLC) en liposomaal amfotericine B (L-AMB)<sup>9,10</sup>**

	ABLC	L-AMB
structuur	lint	bolletje
deeltjesgrootte in nm	200-500	80
dosis in mg/kg/dag	5	5
C <sub>max</sub> in µg/ml	1,7	83
AUC <sub>0-24u</sub> in (µg x hr)/ml	9,5	27-476 (dosis: 1-7,5)
verdelingsvolume in l/kg	32,7	0,2 (dosis: 7,5)
klaring in ml/(hr x kg)	211	21
eliminatiehalfwaardetijd in uren	173	7
weefselconcentratie in longen	hoger	lager
weefselconcentratie in lever en nieren	gelijk	gelijk

## 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 7 december 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: *invasive, aspergillosis, zygomycosis, mucormycosis, ABLC, amphotericin b lipid complex, L-AMB, liposomal amphotericin.*

Tabellen 3-5 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.<sup>1 9 10 12-37</sup> De systematische reviews zijn gebruikt als controle op eventueel ontbrekende, relevante studies. In tabel 4 staan de studies die wel in deze reviews zijn opgenomen en niet in dit rapport zijn verwerkt, met de reden waarom ze niet zijn verwerkt.

Specifiek over ABLC en L-AMB bij aspergillose of zygomycose zijn er vooral retrospectieve rapportages. Alleen over L-AMB zijn prospectieve studies gepubliceerd. Enkele studies zijn gebaseerd op de 'Collaborative Exchange of Antifungal Research'(CLEAR)-database (aangegeven met \* in tabel 3). Deze database bevat gegevens van 3514 patiënten in de VS en Canada, die in de jaren 1996-2000 wegens een waarschijnlijke of bewezen invasieve schimmelinfectie werden behandeld met  $\geq 4$  doses ABLC. Patiënten werden prospectief door hun behandelend arts aangemeld (inclusie-bias), waarna retrospectief uit het medisch dossier informatie werd verzameld over demografische kenmerken, laboratoriumuitslagen, ingezette behandelingen en ziekte-uitkomsten (zonder objectieve responscriteria). De follow-up was tot het einde van de behandeling of tot ontslag uit het ziekenhuis. De registratie werd betaald door Enzon Pharmaceuticals, de fabrikant van ABLC.<sup>38</sup>

In de geselecteerde studies is het onderscheid tussen 1e- en 2e-lijnsbehandeling meestal anders dan in de SWAB-richtlijn aangegeven (zie tabel 1). Het middel waarop de patiënt geen respons had of waarvoor intolerantie bestond, was meestal niet het middel dat de SWAB als 1e aanbeveelt. In een aantal studies werd een 2e-lijnsbehandeling met een lipideformulering apart benoemd wanneer vanwege nierinsufficiëntie was afgezien van conventionele amfotericine B.

**Tabel 3. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling van ABLC versus L-AMB bij waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose of zygomycose; de studies zijn retrospectief tenzij anders vermeld, en beschrijven meestal ook andere dan de hier aangehaalde patiënten (niveau C)<sup>12-26</sup>**

<i>1e auteur; jaar van publicatie</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>1e- of 2e-lijnsbehandeling</i>	<i>interventie (dosering: tabel 7)</i>	<i>uitkomstmaten</i>
<b><i>aspergillose bij kinderen en volwassenen</i></b>				
Hachem; 2008	239	1e en 2e (voorgaande lijn: nv)	ABLC L-AMB	respons
Ito;* 2005	85	1e en 2e (voorgaande lijn: nv)	ABLC	respons
Chandrasekar;* 2005 en '08	368	1e en 2e (voorgaande lijn: nv)	ABLC	respons
Walsh; 1998	130	2e (meestal na conventioneel amfotericine B)	ABLC	respons
Ellis;† 1998	41: 1 mg/kg 46: 4 mg/kg	1e	L-AMB	respons sterfte
Leenders;† 1998	26	1e	L-AMB	respons
Cornely;† 2007	107: 3 mg/kg 94: 10 mg/kg	1e	L-AMB	respons sterfte
Ng; 1995	17	1e en 2e	L-AMB	respons
Mills; 1994	57	2e (voorgaande lijn: nv)	L-AMB	respons
<b><i>aspergillose bij kinderen</i></b>				
Wiley;* 2005	69	1e en 2e	ABLC	respons
Walsh; 1999	25	2e (meestal na conventioneel amfotericine B)	ABLC	respons
Herbrecht; 2001	23	2e (meestal amfotericine B, alleen of met flucytosine, fluconazol of itraconazol)	ABLC	respons
<b><i>zygomycose bij kinderen en volwassenen</i></b>				
Larkin;* 2003	64	1e en 2e	ABLC	respons
Ng; 1995	3	1e en 2e	L-AMB	respons
Forrest; 2007	6	1e	ABLC	sterfte
Walsh; 1998	24	2e	ABLC	respons
<b><i>zygomycose bij kinderen</i></b>				
Wiley;* 2005	4	1e en 2e	ABLC	respons
Walsh; 1999	1	2e	ABLC	respons

nv = niet vermeld.

\*De gegevens in deze publicatie overlappen met die in andere publicaties obv de CLEAR-database.

†Prospectief onderzoek. Het is onduidelijk of de studies van Walsh 1998 en 1999 prospectief zijn.



**Tabel 4. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling** <sup>27-34</sup>

<i>1e auteur; jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Clark; 1998	niet specifiek aspergillose of zygomycose
Johansen; 2000	profylactisch gebruik
Wingard; 2000	mogelijke schimmelinfectie ipv waarschijnlijke of bewezen
Cannon; 2001	niet specifiek aspergillose of zygomycose
Fleming; 2001	te weinig patiënten om conclusie over effectiviteit te kunnen trekken: 4 patiënten met gedocumenteerde Aspergillus spp.: 1e lijn: 2 x ABLC; 2e lijn: 1 x ABLC en 1 x L-AMB
Mattiuzzi; 2004	preventie van schimmelinfecties
Sims; 2007	geen onderscheid tussen uitkomsten ABLC en L-AMB
Blyth; 2010	candidiasis ipv aspergillose of zygomycose

**Tabel 5. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling** <sup>1 9 10 35-37</sup>

<i>titel</i>	<i>vindplaats</i>
SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties.	Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB); 2008
Abelcet. Samenvatting van de productkenmerken.	<a href="http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20805.pdf">http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20805.pdf</a>
Ambisome. Samenvatting van de productkenmerken.	<a href="http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15610.pdf">http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15610.pdf</a>
Martino. Systematisch review [ondersteund door Elan Corporation, verkoper van Abelcet]	Curr Med Res. 2004;20:485-504
Safdar et al.; systematisch review [ondersteund door Enzon Pharmaceuticals, verkoper van Abelcet]	Medicine (Baltimore). 2010;89:236-44
Mehta et al.; systematisch review [ondersteund door Strategen en Cephalon, verkopers van Ambisome]	The Open Transplantation Journal. 2011;5:23-9

### **3. Therapeutische waarde**

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

#### **3a Gunstige effecten**

**Uitkomstmaten.** Voor de beoordeling van de effectiviteit worden de patiënten ingedeeld in diagnostische categorieën volgens de criteria van de Invasive Fungal Infection Group van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer, in samenwerking met de noord-Amerikaanse Mycoses Study Group (EORTC/MSG; tabel 6). In dit rapport gaat het alleen om waarschijnlijk of bewezen aspergillose of zygomycose. De aanbevolen follow-upduur bij patiënten met invasieve aspergillose is 2-3 maanden.<sup>39</sup> De meest voorkomende indelingen van respons waren: (a) 'complete respons', 'partiële respons', 'stabiel' of 'behandelfalen', en (b) 'genezen', 'verbeterd', 'stabiel' of 'verslechterd'.

**Tabel 6. Categorieën van invasieve schimmelinfecties bij patiënten met kanker of na hematopoëtische stamceltransplantatie<sup>2</sup>**

<i>diagnose</i>	<i>beschrijving</i>
bewezen	histopathologische of cytopathologische uitslag van materiaal verkregen door naaldaspiratie of biopsie waarin schimmeldraden zichtbaar zijn met samenhangende weefselschade (gezien bij microscopisch of beeldvormend onderzoek); of een positieve kweekuitslag van een monster verkregen met behulp van een steriele procedure van een gewoonlijk steriele, maar klinische of radiologische afwijking, die consistent is met een infectiehaard (urine en slijmvliezen uitgezonderd)
waarschijnlijke	≥ 1 gastheerfactor en 1 microbiologisch criterium en tevens: 1 major klinisch criterium of 2 minor klinische criteria van een afwijking consistent met een infectiehaard
mogelijke	≥ 1 gastheerfactor en 1 microbiologisch criterium, ofwel: 1 major klinisch criterium of 2 minor klinische criteria van een afwijking consistent met een infectiehaard

Voorbeelden van de criteria:

- gastheerfactor: neutropenie, persisterende koorts, verschijnselen van 'graft versus host'-ziekte, voorafgaand langdurig gebruik van corticosteroïden;
- microbiologisch criterium: positieve uitslag van sputum, sinus-aspiraats, broncho-alveolair vocht, liquor of bloed bij microscopisch onderzoek, kweek, cytologisch onderzoek, direct microscopisch onderzoek of antigeen-onderzoek;
- major klinisch criterium betreffende infectie van de lagere luchtwegen: elk nieuw haloteken, lichte-halvemaanteken of elke nieuwe holtevormige afwijking in een gebied van consolidatie op de CT-scan;
- minor klinisch criterium betreffende infectie van de lagere luchtwegen: symptomen van lagereluchtweginfectie (hoesten, pijn op de thorax, hemoptoë, dyspnoe), pleurawrijven, elk nieuw longinfiltraat dat niet valt onder de major criteria, pleurale effusie.

**Evidentie.** Er is geen prospectief, vergelijkend onderzoek naar ABLC versus L-AMB bij de indicatie waarom het hier gaat. Er zijn enkele relevante prospectieve onderzoeken naar L-AMB als 1e-lijnsbehandeling van invasieve aspergillose. Hierin had ruim de helft van de patiënten een complete of een partiële respons (tabel 7). De studies met ABLC zijn allemaal of bijna allemaal van mindere kwaliteit, want retrospectief en kleiner in patiëntenaantallen. In deze publicaties over ABLC was een complete of een partiële respons het geval bij minder dan de helft van de patiënten. Als 2e-lijnsbehandeling was er bij beide middelen een gunstige respons bij circa 30% van de patiënten.

Voor de behandeling van zygomycose zijn vooral over ABLC resultaten gepubliceerd. De CFH heeft in 2010 geconcludeerd dat L-AMB bij zygomycose 1e keus is.<sup>8</sup>

**Extrapolatie.** Op basis van de beschikbare publicaties is geen harde uitspraak te doen over de effectiviteit van ABLC ten opzichte van die van L-AMB. De effectiviteit van L-AMB is beter onderbouwd dan die van ABLC. Bovendien is het mogelijk dat de ABLC-studies met gegevens van de CLEAR-databank te gunstige resultaten hebben, omdat alleen gegevens zijn opgenomen van patiënten die tenminste 4 doses hadden gekregen. Verder geven de publicaties over 2e-lijnsbehandeling geen beeld van het behandelresultaat ná voriconazol (zie tabel 3), dat pas sinds 2002 beschikbaar is en in de Nederlandse richtlijn is aanbevolen.

**Conclusie.** De effectiviteit van ABLC in de 1e-lijnsbehandeling van patiënten met invasieve aspergillose is minder goed onderbouwd en minder gunstig dan die van L-AMB.

Als 2e-lijnsbehandeling is ABLC ongeveer even effectief als L-AMB. Bij zygomycose zijn beide middelen waarschijnlijk even effectief.

**Tabel 7. Uitkomsten van behandeling met ABLC of L-AMB bij waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose of zygomycose<sup>12-26</sup>**

<b>1e-lijnsbehandeling van kinderen en volwassenen met aspergillose</b>										
	<i>Hachem</i>		<i>Ito*</i>	<i>Chandra-sekar*</i>	<i>Ellist†</i>	<i>Ellist†</i>	<i>Leend erst†</i>	<i>Cornely†</i>	<i>Cornely †</i>	<i>Ng</i>
	<i>ABLC</i>	<i>L-AMB</i>	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>	<i>L-AMB</i>	<i>L-AMB</i>	<i>L-AMB</i>	<i>L-AMB</i>	<i>L-AMB</i>	<i>L-AMB</i>
mg/kg/dag	5-10	5-10	0,6-10	0,2-10	1	4	5	3	10	1-5
n patiënten	52	106	27	14	41	46	26	107: 103 asp. 3 zyg. 1 overig	94: 91 asp. 2 zyg. 1 overig	10
n (%) met ziekte-uitkomst:										
'gezezen' of 'complete respons'	4/34 (12)	7/57 (12)	11/27 (41)	23 (16)	20 (49)	21 (46)	11 (42)	(1)	(2)	8/10 (80)
'verbeterd' of 'partiële respons'				43 (30)	6 (15)	1 (2)	7 (27)	(49)	(44)	
'stabiel'				30 (21)			8 (31)	(7)	(5)	
'verslechterd', 'behandelfalen' of overleden	33/46 (72)	56/76 (74)	45 (32)	falen: 12 (29) overleden na 6 mndn: 24 (59)	falen: 22/46 (48) overleden na 6 mndn: 31/46 (67)			(34)	(38)	

**2e-lijnsbehandeling van kinderen en volwassenen met aspergillose**

	<i>Hachem</i>		<i>Walsh '98</i>	<i>Chandrasekar *</i>	<i>Ito*</i>	<i>Ng</i>
	<i>ABLC</i>	<i>L-AMB</i>	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>	<i>L-AMB</i>
mg/kg/dag	5-10	5-10	5	0,2-10	0,6-10	1-5
n patiënten	30	51	130	216	52	7
n (%) met ziekte-uitkomst:						
'gezezen' of 'complete respons'	2/18 (11)	4/34 (12)	22 (17)	19 (9)	15/52 (29)	3/7 (43)
'verbeterd' of 'partiële respons'			33 (25)	75 (35)		
'stabiel'			16 (12)	46 (21)		
'verslechterd', 'behandelfalen' of overleden	(73)	(89)	59 (45)	76 (35)		

**1e- of 2e-lijnsbehandeling van kinderen en volwassenen met aspergillose**

	<i>Ito</i>
	<i>ABLC</i>
mg/kg/dag	0,6-10
n patiënten	85
n (%) met ziekte-uitkomst:	
'gezezen' of 'complete respons'	4 (5)
'verbeterd' of 'partiële respons'	22 (26)
'stabiel'	16 (19)
'verslechterd', 'behandelfalen' of overleden	43 (51)

**1e- of 2e-lijnsbehandeling van kinderen met aspergillose**

	<i>Walsh '99</i>	<i>Herbrecht</i>	<i>Wiley*</i>
	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>
mg/kg/dag	5	1,7-5,9	0,1-10
1e/2e lijn: n patiënten	2e: 25	2e: 23	1e/2e: 69
n (%) met ziekte-uitkomst:			
'gezezen' of 'complete respons'	7 (28)	12 (52)	6 (9)
'verbeterd' of 'partiële respons'	7 (28)	6 (26)	21 (30)
'stabiel'	2 (8)		14 (20)
'verslechterd', 'behandelfalen' of overleden	9 (36)	5 (22)	28 (41)

<b>zygomycose bij kinderen en volwassenen</b>					
	<i>Larkin*</i>	<i>Forrest</i>	<i>Walsh '98</i>	<i>Larkin*</i>	<i>Ng</i>
	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>	<i>L-AMB</i>
mg/kg/dag			5		1-5
1e/2e lijn: n patiënten	1e: 10	1e: 6	2e: 24	2e: 35 nierziekte: 18	1e/2e: 3
n (%) met ziekte-uitkomst:					
'genezen' of 'complete respons'	8/10		9 (38)	2e: 24/35 (69)	2/3 (67)
'verbeterd' of 'partiële respons'	(80)		8 (33)	nierziekte: 14/18	
'stabiel'			16 (12)	(78)	
'verslechterd', 'behandelfalen' of overleden		3/6 (50)	7 (29)		

<b>zygomycose bij kinderen</b>		
	<i>Walsh '99</i>	<i>Wiley*</i>
	<i>ABLC</i>	<i>ABLC</i>
mg/kg/dag	5	0,1-10
1e/2e lijn: n patiënten	2e: 1	1e/2e: 4
n (%) met ziekte-uitkomst:		
'genezen' of 'complete respons'	1 (100)	
'verbeterd' of 'partiële respons'		2 (50)
'stabiel'		1 (25)
'verslechterd', 'behandelfalen' of overleden		1 (25)

\*De gegevens in deze publicatie komen uit de CLEAR-database en overlappen met die in andere publicaties obv deze database.

†Prospectief onderzoek. De 2 studies van Walsh et al. zijn mogelijk prospectief, hoewel de auteurs dat zelf niet vermelden. De andere zijn retrospectief.

‡De percentages tellen niet allemaal op tot 100%, vooral vanwege ontbrekende gegevens en ook omdat de sporadische uitkomstmaatcategorie 'niet te bepalen uitkomst' hier niet is vermeld.

### 3b Ongunstige effecten

**Evidentie.** ABLC en L-AMB hebben vergelijkbare bijwerkingen, met vergelijkbare frequentie en ernst, zo blijkt uit de 1B-teksten (tabel 8). De belangrijkste bijwerkingen van beide middelen zijn: infusiegerelateerde verschijnselen, hypokaliëmie met de klinische risico's daarvan zoals hartritmestoornissen, en een verminderde nierfunctie. De middelen zijn ongeveer even nefrotoxisch, zo blijkt uit een systematische review van 8 vergelijkende studies onder patiënten met diverse indicaties (tabel 9).<sup>36</sup> Alleen die van Hachem et al. betrof patiënten met een hematologische maligniteit en invasieve aspergillose.<sup>12</sup> Meta-analyse van de 8 studies (n = 1160) liet een verhoogde kans op nefrotoxiciteit zien van ABLC boven L-AMB (OR: 1,75; RR: 1,55), maar de studies waren niet homogeen (p < 0,001). Na exclusie van de studie door Wingard et al. gaven ABLC en L-AMB een gelijke kans op nefrotoxiciteit (OR: 1,31; RR: 1,24; n = 916), vooral wanneer van de studie door Hachem et al. alleen de 2e-lijns populatie in de analyse werd meegenomen (OR: 1,12; RR: 1,09; n = 839); de 7 resterende studies waren homogeen (p = 0,054).

Andere bekende bijwerkingen van amfotericine B zijn: hemolyse, renale tubulaire acidose, bot- en spierpijn, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie en anorexie.

ABLC heeft een lagere concentratie in het bloed dan L-AMB, een hogere in de longen en een gelijke in de nieren en de lever, maar de klinische relevantie hiervan is onbekend.<sup>11</sup>

**Tabel 8. Bijwerkingen van ABLC en L-AMB<sup>9 10</sup>**

meest frequent	- koorts en rillingen (infusiereactie)
	- hypokaliëmie
	- verhoogde creatinineconcentratie
ernstig	- anafylactoïde reactie, allergische reactie

**Conclusie.** Er zijn aanwijzingen dat ABLC nefrotoxischer is dan L-AMB, maar er zijn geen overtuigende gegevens dat er daadwerkelijk een relevant verschil tussen de middelen is in de frequentie en de ernst van bijwerkingen.

**Tabel 9. Samenvatting van studies naar nefrotoxiciteit van amfotericine B in lipidecomplex (ABLC) of liposomaal (L-AMB) bij diverse indicaties<sup>36</sup>**

<i>1e auteur, jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeksoepzet (jaren)</i>	<i>leeftijd in jaren (SD), patiënten-populatie</i>	<i>ABLC: aantal patiënten, gem. dosis/dag duur (SD)</i>	<i>L-Amb: aantal patiënten, gem. dosis/dag duur (SD)</i>	<i>nefrotoxiciteit* ABLC vs L-Amb (p-waarde)</i>
Wingard 2000	gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter (1997-1998)	gem. lftd: 42,0 (20,4) min. lftd ≥ 2 jr; hematologische maligniteiten: 42%; HSCT: 49%	n = 78 5 mg/kg 8 d	n = 166 3-5 mg/kg 8 d	42,3 vs 14,5% (p ≤ 0,01)
Fleming 2001	gerandomiseerd, dubbelblind, single-center (1997)	med. lftd: 57 (ABLC), 59 (L-Amb) AML/MDS: 65%, ALL: 15%, CML/CLL: 11%	n = 40 3 mg/kg 10 d	n = 36 4 mg/kg 15 d	40 vs 28% (p = 0,26)
Cannon 2001	retrospectief en prospectief, observationeel (1996-1999)	gem. lftd: 50 (ABLC), 55 (L-Amb) min. lftd: ≥ 4 jr kanker: ≈ 73%, HSCT: ≈ 24%, non-hemodialyse	n = 46 5,3 mg/kg 15 d	n = 21 4,8 mg/kg 16 d	4,3 vs 19% (p = ns)
McKechnie 2003 (abstract)	retrospectief en prospectief, observationeel multicenter (nv)	gem. lftd: nv min. lftd: ≥ 2 jr hematologische maligniteiten: ≈ 65%, HSCT: ≈ 26%, non-hemodialyse	n = 150 4 mg/kg 16 d	n = 104 3,3 mg/kg 19 d	13,6 vs 12,7% (p = ns)
Mattiuzzi 2004	prospectief met historische controles (1997-2000)	med. lftd: 65 (ABLC), 63 (L-Amb) min. lftd: ≥ 15 jr AML: 60%, MDS: 40%	n = 131 2,5 mg/kg 17 d	n = 70 3 mg/kg 14 d	12,2 vs 20% (p = ns)
Malani 2005	retrospectief (1997-2002)	gem. lftd: 40,5 (21,8) min. lftd: ≥ 2 mndn hematologische maligniteiten: ≈ 49%, HSCT: ≈ 27%, nierinsufficiëntie: ≈ 21%	n = 31 4,5 mg/kg 38 d	n = 41 4 mg/kg 31 d	45 vs 32% (p = 0,36)
Saliba <sup>†</sup> 2006 (abstract)	prospectief, multicenter (2003-2004)	gem. lftd: 49,6 (14) neutropeen: 44%	n = 60 [37] 4,8 mg/kg 13,5 (8) d	n = 28 [19] 3,3 mg/kg 15,0 (11) d	23,3 vs 7,1% (p = 0,067) [10,8 vs 5,3%] [p = 0,067]
Hachem <sup>‡</sup> 2008	retrospectief, single-center (1993-2005)	gem. lftd: 46,5 (14,3) (ABLC), 48,1 (15,1) (L-Amb) acute leukemie: ≈ 50%, chronische leukemie: ≈ 20%, lymfoom: ≈ 22%, myeloom: ≈ 4%	n = 52 [30] 5-10 mg/kg 12,9 (9,8) d	n = 106 [51] 5-10 mg/kg 13,6 (14,4) d	21,2 vs 2,8% p < 0,001 [10 vs 5,9%] [p = 0,67]

---

ALL = acute lymfatische leukemie; AML = acute myeloïde leukemie; CLL = chronische lymfatische leukemie; CML = chronische myeloïde leukemie; d = dag; HSCT = hematopoïëtische beenmergtransplantatie; MDS = myelodysplastisch syndroom; nv = niet vermeld; ns = niet statistisch significant.

\*Nefrotoxiciteit gedefinieerd als  $\geq 1,5$  x uitgangswaarde serumcreatinineconcentratie, behalve bij Mattiuzzi et al., die nefrotoxiciteit definieerden als 'National Cancer Institute'-graad 0-4.

†Tussen vierkante haken staan de gegevens van de patiënten die 10 dagen met ABLC of L-AmB werden behandeld.

‡Tussen vierkante haken staan de gegevens van patiënten die ABLC of L-AmB kregen als 2e-lijnstherapie.

---

### 3c1 Ervaring<sup>9 10</sup>

Beide middelen zijn meer dan 10 jaar op de markt. ABLC is in 1998 in de handel gebracht en L-AMB in 1993.

**Conclusie.** De ervaring met ABLC is ruim en die met L-AMB ook. Beide middelen zijn meer dan 10 jaar op de markt.

### 3c2 Toepasbaarheid<sup>9 10</sup>

Er zijn geen relevante verschillen tussen ABLC en L-AMB in de toepasbaarheid.

Contra-indicaties. De enige, relatieve contra-indicatie is een bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen.

Specifieke groepen. Een doseringaanpassing is niet nodig bij kinderen, ouderen en patiënten met een nier- of een leverfunctiestoornis. Gebruik door zwangere of zogende vrouwen wordt afgeraden.

Tijdens een behandeling met amfotericine B moet de nierfunctie dagelijks worden gecontroleerd. De resultaten van laboratoriumtests kunnen richting geven aan aanpassingen van de dosering.

Interacties. Er is geen specifiek onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen, maar er is wel een aantal interacties bekend. Bij gelijktijdige behandeling is dan extra controle nodig en/of men dient de toedieningen van de middelen zo ver mogelijk uit elkaar te plannen. Door amfotericine-B geïnduceerde hypokaliëmie kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, ACTH en diuretica. Door amfotericine B geïnduceerde hypokaliëmie kan de effecten versterken van digitalisglycosiden, spierverslappers en antiarrhythmica. Acute longtoxiciteit is gemeld bij patiënten die amfotericine B kregen toegediend kort na leukocytenfusies. De nefrotoxiciteit van amfotericine B kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische geneesmiddelen, zoals cisplatine, pentamidine, aminoglycosiden en ciclosporine.

**Conclusie.** De toepasbaarheid van ABLC is dezelfde als die van L-AMB. Er zijn geen relevante verschillen tussen de middelen wat betreft contra-indicaties, gebruik bij specifieke groepen en interacties.

### 3c3 Gebruiksgemak<sup>9 10</sup>

Zowel ABLC als L-AMB wordt 1 x per dag toegediend als intraveneuze infusie. De infusie van ABLC duurt 2 uur en die van L-AMB 0,5-1 uur.

**Conclusie.** ABLC is even gemakkelijk in het gebruik als L-AMB. Beide worden 1 x per dag toegediend als intraveneuze infusie.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

In de behandeling van patiënten met waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose heeft ABLC als 1e-lijnsbehandeling een therapeutische minderwaarde t.o.v. L-AMB en als 2e-lijnsbehandeling een gelijke therapeutische waarde. In de behandeling van zygomycose is er een gelijke therapeutische waarde t.o.v. L-AMB.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

### **4a Claim van de fabrikant**

ABLC heeft een gelijke therapeutische waarde als L-AMB voor twee indicaties, te weten (1) behandeling van ernstige systemische invasieve schimmelinfecties die (waarschijnlijk) zijn veroorzaakt door *Aspergillus* spp, na voriconazol of wanneer voriconazol niet of minder geschikt is, en (2) behandeling van een door zygomyceten veroorzaakte infectie.

### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

De therapeutische waarde van ABLC in de behandeling van patiënten met aspergillose is minder goed onderbouwd dan die van L-AMB en ook minder in percentages patiënten met een respons. De effectiviteit van ABLC bij de niet-geregistreerde indicatie 'zygomycose' is beter gedocumenteerd dan die van L-AMB, maar wordt niet onderbouwd met vergelijkend onderzoek.

## **5. Literatuur**

- 1 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. Amsterdam: SWAB; 2008.
- 2 Verweij PE, Donnelly JP, Die CE van, et al. Verbeterde diagnostiek van invasieve aspergillose en systematische controle bij patiënten met een verhoogd risico. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:561-7.
- 3 Pagano L, Cairra M, Valentini CG, et al. Current therapeutic approaches to fungal infections in immunocompromised hematological patients. *Blood Reviews.* 2010;24:51-61.
- 4 Kullberg BJ, Hout JW van 't. Invasieve zygomycose: vooral bij diabetes mellitus en ijzerstapeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:2603-5.
- 5 Verweij PE, Velden WJFM van der, Donnelly JP, et al. Invasieve zygomycose bij patiënten die worden behandeld voor een hematologische maligniteit. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:2597-2602.
- 6 Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al., for the Invasive fungal infections group of the European organisation for research and treatment of cancer and the global Aspergillus study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-15.
- 7 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Farmacotherapeutisch rapport voriconazol (Vfend) voor de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Diemen: CVZ; 2008.
- 8 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Farmacotherapeutisch rapport liposomaal amfotericine B (Ambisome) als toegepast bij de behandeling van ernstige systemische schimmelinfecties in het kader van een aanvraag tot opname in de Nza beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen (BDG. Diemen: CVZ; 2010.
- 9 Abelcet. Samenvatting van de productkenmerken. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20805.pdf>.
- 10 Ambisome. Samenvatting van de productkenmerken. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15610.pdf>.
- 11 Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49 Suppl 1:31-6.
- 12 Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA, et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112;1282-7.
- 13 Ito JI, Chandrasekar PH, Hooshmand-Rad R. Effectiveness of amphotericin B lipid complex (ABLC) treatment in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients with invasive aspergillosis (IA). *Bone Marrow Transplantation.* 2005;36:873-7.
- 14 Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:S392-400.
- 15 Chandrasekar PH. Amphotericin B lipid complex: treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of amphotericin B deoxycholate. *Ther Clin Risk Man.* 2008 ;4 :1285-94.
- 16 Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B Lipid Complex for Invasive Fungal Infections: Analysis of Safety and Efficacy in 556 Cases. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1383-96.
- 17 Ellis M, Spence D, Pauw B de, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998 ;27 :1406-12.
- 18 Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol.* 1998;103:205-12.
- 19 Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al., for the AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A



- Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial). *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1289-97.
- 20 Ng T, Denning D. Liposomal amphotericin B (Ambisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of United Kingdom compassionate use data. *Arch Intern Med*. 1995;155:1093-8.
- 21 Mills W, Chopra R, Linch D, Goldstone A. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol*. 1994;86:754-60.
- 22 Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and Safety of Amphotericin B Lipid Complex in 548 Children and Adolescents With Invasive Fungal Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24: 167-74.
- 23 Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Ped Infect Dis J*. 1999;16:702-8.
- 24 Herbrecht R, Auvrignon A, Andrès E, et al. Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunosuppressed paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:77-82.
- 25 Larkin J, Montero J. Efficacy and safety of Amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infections in medicine*. 2003;20:201-6.
- 26 Forrest GN, Mankes K. Outcomes of invasive zygomycosis infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:161-4.
- 27 Clark AD, McKendrick S, Tansey PJ, et al. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Haematol*. 1998;103:198-204.
- 28 Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD000969.
- 29 Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al.; L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1155-63.
- 30 Cannon JP, Garey KW, Danziger LH. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1107-14.
- 31 Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001;40:511-20.
- 32 Mattiuzzi GN, Kantarjian H, Faderl S, et al. Amphotericin B lipid complex as prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer*. 2004;100:581-9.
- 33 Sims C, Ostrosky-Zeichner C. Contemporary treatment and outcomes of zygomycosis in a non-oncologic tertiary care center. *Arch Med Res*. 2007;38:90-3.
- 34 Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, et al. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD006343.
- 35 Martino R. Efficacy, safety and cost-effectiveness of Amphotericin B lipid complex (ABLC): a review of the literature. *Curr Med Res*. 2004;20:485-504.
- 36 Safdar A, Ma J, Saliba F, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:236-44.
- 37 Mehta J, Blake J, Craddock C. Comparative efficacy of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B for the treatment of invasive fungal infections in HSCT recipients and other immunocompromised patient populations with hematologic malignancies: a critical review. *The Open Transplantation Journal*. 2011;5:23-9.

- 38 Pappas PG. Amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections: results of the collaborative exchange of antifungal research (CLEAR), an industry-supported patient registry. *CID*. 2005;40(suppl.6):S379-83.
- 39 Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease. Londen: European Medicines Agency; 2010.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juli 2012.  
De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13E van het  
Farmacotherapeutisch Kompas.*

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

#### **huidige CFH-adviezen**

##### **Abelcet**

Het gebruik van amfotericine B lipidencomplex dient beperkt te blijven tot patiënten met ernstige systemische infecties met *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* of *Aspergillus fumigatus* bij wie conventioneel amfotericine B niet meer kan worden gebruikt vanwege toxiciteit of ernstig nierfunctieverlies.

##### **Ambisome**

Het gebruik van amfotericine B in liposomen dient beperkt te blijven tot patiënten met ernstige systemische infecties met *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* of *Aspergillus fumigatus* bij wie conventioneel amfotericine B niet meer kan worden gebruikt vanwege toxiciteit of ernstig nierfunctieverlies.

Bij de behandeling van viscerale leishmaniasis is amfotericine B een goede keus.

Voordeel bij deze indicatie van amfotericine B in liposomen boven conventioneel amfotericine B is de gebleken effectiviteit bij een korte behandelduur (10 dagen).

#### **Stukje tekst voor bovenstaande CFH-adviezen; deze zullen ook voor de andere indicaties worden herzien**

Bij waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose is voriconazol het middel van eerste keus. Bij intolerantie daarvoor is L-AMB aangewezen. Bij falen van voriconazol kan worden gekozen tussen L-AMB en ABLC. Bij kinderen wordt na voriconazol gekozen voor ABLC. Bij invasieve zygomycose is ABLC of L-AMB het middel van eerste keuze. Bij intolerantie daarvoor of falen ervan is posaconazol aangewezen.

## Vraagstelling doelmatigheidstoets amfotericine B lipide complex (Abelcet®) bij de schimmelinfecties

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel amfotericine B lipide complex (Abelcet®) voor de behandeling van indicatie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van amfotericine B lipide complex (ABLC) in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van schimmelinfecties (4 jaar na opname in de beleidsregel).
<b>Patiëntenpopulatie</b>	De patiëntenpopulatie betreft patiënten met bewezen of waarschijnlijke ernstige systemische schimmelinfecties (invasieve aspergillose en zygomycose). De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op patiënten met een hematologische maligniteit die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan en een invasieve aspergillose hebben.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	Bewezen en empirische <u>invasieve aspergillose</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>- als behandeling met voriconazol niet of minder geschikt is: 1<sup>e</sup> lijn met caspofungine of amfotericine B in liposomen (L-AMB).</li><li>- na falen op voriconazol: 2<sup>e</sup> lijn met caspofungine of L-AMB</li></ul> Bewezen en empirische <u>Zygomycose</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>- met L-AMB</li></ul>
<b>Effectiviteit</b>	gewonnen levensjaren en voor kwaliteit van leven aangepaste gewonnen levensjaren (QALY)
<b>Kosten</b>	directe medische kosten
<b>Incrementele kosteneffectiviteit</b>	De totale directe kosten per patiënt voor de behandeling met voriconazol en resp. ABLC, L-AMB, en caspofungine bedragen resp. €10.045, €11.552, en €9.301. De gemiddelde overleving is voor de drie combinaties gelijk gehouden op 0,99 jaar. Volgens de aanvrager is behandelen met ABLC na falen op de eerste lijnsbehandeling voriconazol duurder (€ 744,-) dan behandelen met caspofungine, maar goedkoper (€ 1.507,-) dan behandelen met L-AMB. Voor de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) is alleen de dominantie gegeven.
<b>Model</b>	Het model is gebaseerd op de beslisboom uit de economische studie bij L-AMB. <sup>4</sup> In het model worden 3 behandelstrategieën vergeleken voor patiënten met invasieve aspergillose bij adulte hematopoetische stamcel transplantatie. Dit zijn voriconazol (6 weken) gevolgd door L-AMB (6 weken), voriconazol gevolgd door ABLC, en voriconazol gevolgd door caspofungine. Patiënten stoppen met de behandeling door falen, vroege dood of ernstige bijwerkingen of andere redenen. De kosten van de behandeling en bijwerkingen in deze periode (2x 6 weken) resulteren in totale kosten per behandelstrategie. Het aantal gewonnen levensjaren per behandelstrategie wordt geëxtrapoleerd uit de overlevingskans per behandelstrategie en de levensverwachting van de onderliggende aandoening.
<b>Tijdshorizon</b>	Periode van de behandeling tot sterfte of genezing gehanteerd met extrapolatie naar life-time.

<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	<p>De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op het T=0 model.</p> <p>De werkzaamheid van de behandeling is gebaseerd op gepubliceerde klinische studies; de behandelkarakteristieken en kosten van bijwerkingen zijn gebaseerd op expert opinie, kosten van medicatie en ziekenhuis zijn gebaseerd op respectievelijk Z-index en kostenhandleiding.</p> <p>De IKER is verder gevoelig voor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- levensverwachting</li><li>- de kans op falen van de eerste lijnsbehandeling</li><li>- het aantal dagen behandeling</li><li>- de effectiviteit van antifungale behandeling</li></ul> <p>Doordat in het model de effectiviteit tussen de L-AMB en ABLC gelijk is gesteld, is de uitgevoerde analyse voor de doelmatigheidsindicatie meer een Kosten Minimalisatie Analyse (KMA) dan een Kosten Effectiviteiten Analyse (KEA).</p>
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	<p>Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van amfotericine B lipide complex wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van amfotericine B lipide complex in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.</p>
<b>Gegevensverzameling doelmatigheid</b>	<p>Gebruik van ABLC zal worden onderzocht in de bestaande op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie voor invasieve Candida en Aspergillus infecties die voorjaar 2010 is gestart. De volgende gegevens zullen worden verzameld:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patiëntkarakteristieken (leeftijd; geslacht; lengte; gewicht)</li><li>- Indicatie waarvoor de patiënt wordt behandeld met antifungale middelen</li><li>- Contra-indicaties en risicofactoren (allergie/intolerantie antifungale behandeling; diabetes mellitus; nierinsufficiëntie; HIV; neutropenie; hartfalen; COPD; Apache score)</li><li>- Bijwerkingen en behandeling hiervan</li><li>- Zorggebruik (dagen intensive care; dagen ziekenhuisopname; dosering antifungale medicatie; toedieningsvorm en behandelduur; diagnostische procedures; kosten andere gerelateerde medicatie).</li><li>- Uitkomsten (respons, succesvol of niet; sterfte; bijwerkingen).</li><li>- Kwaliteit van leven: EQ-5D wordt gemeten bij patiënten die na behandeling hersteld zijn van een invasieve schimmelinfectie.</li><li>- Effecten worden uitgedrukt in gewonnen levensjaren en in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.</li></ul>
<b>Gegevensverzameling doeltreffende toepassing</b>	<p>Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van ABLC in Nederland zijn grotendeels vergelijkbaar met de gegevens zoals in de gegevensverzameling doelmatigheid worden verzameld.</p>
<b>Duur gegevensverzameling</b>	<p>De duur van de gegevensverzameling is niet gegeven.</p>
<b>Randvoorwaarden en knelpunten</b>	<p>De belangrijkste knelpunten zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bereidheid van de relevante behandelcentra om aan de registratie deel te nemen</li></ul>

- Representativiteit van de centra op gebied van diagnostiek, patiëntkarakteristieken en behandelpatroon
- Compleetheit van de verzamelde gegevens.
- Onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties
- Voldoende patiënten per indicatie; dit kan met name bij de indicatie zygomycose een knelpunt worden.
- Het aantal patiënten dat behandeld wordt met ABLC of één van de vergelijkende behandeling(en) in de behandelcentra.
- Het is niet duidelijk of toegang voor ABLC zal worden verleend tot de bestaande SWAB/PHARMO registratie. Het is een reële mogelijkheid dat ABLC niet zou kunnen aansluiten bij deze registratie.

***Lopend onderzoek en aanvullende gegevens***

De aanvrager geeft aan dat de SWAB/PHARMO registratie breed is van opzet: alle onderliggende aandoeningen worden hierin meegenomen. Er wordt geen melding van overig onderzoek gedaan.

***Eindconclusie***

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voorsnog onvoldoende is uitgewerkt. Wel is de beschreven modelstudie mogelijk bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid na 4 jaar. Aandacht dient te worden besteed aan:

- Het model bestaat momenteel voor de behandelarmen voriconazol/ABLC en voriconazol/caspofungine uit zgn. clonen van de voriconazol/L-AMB arm, waarin dezelfde transitiekansen worden gebruikt. De gepoolde resultaten van studies is niet acceptabel uitgevoerd. Op t=4 dient de aanvrager een nette methodologische synthese van de evidentie te leveren. Het model dient te worden aangepast met in de tekst genoemde transitiekansen en gevalideerd door externe experts. Er kan nu niet bij voorbaat worden uitgegaan van een gelijke effectiviteit en daarom is de gepoolde effectiviteit op dit moment niet acceptabel.
- Verder dienen de gevolgen van hypokaliëmie in het model verwerkt te worden.
- Het is onwaarschijnlijk dat patiënten na een beenmergtransplantatie een perfecte gezondheid hebben. De gehanteerde utiliteiten zijn niet acceptabel en dienen beter te worden onderbouwd. De base-case analyse dient te worden uitgevoerd met lagere utiliteitswaarden.
- De gevoeligheidsanalyse voor resterende levensverwachting lijkt niet te zijn uitgevoerd. Gevoeligheidsanalyses dienen in een tabel gepresenteerd te worden, zodat inzichtelijk is wat de impact is van de afzonderlijke parameters op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER). Dit is niet gebeurd. De waarden voor de incrementele kosteneffectiviteitsratio's dienen te worden gepresenteerd.
- Het is de vraag of de gebruikte horizon levenslang is, aangezien de data waar de overlevingsgegevens op zijn gebaseerd niet recent is en de techniek sterk is verbeterd.
- De aanvrager geeft onvoldoende onderbouwing waarom het T=0 model óók geschikt is voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit bij patiënten met invasieve aspergillose die een andere onderliggende aandoening hebben of bij patiënten met invasieve zygomycose.

Het uitkomstenonderzoek op basis van de SWAB/PHARMO

registratie lijkt een zinvol onderzoek dat de juiste gegevens kan opleveren voor het vaststellen van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing van ABLC bij invasieve aspergillose. Het uitkomstenonderzoek dient op een aantal punten verder uitgewerkt te worden:

- Uitgebreidere beschrijving van de opzet van de registratie, patiëntenpopulaties, vergelijkende behandelingen, aantal patiënten per centrum dat behandeld zal worden voor een indicatie, case report forms.
- In het uitkomstenonderzoek dienen generieke utiliteiten middels EQ-5D gemeten te worden bij patiënten die na behandeling hersteld zijn van een invasieve schimmelinfectie.
- De aanvrager stelt voor om voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4, de antifungale middelen ABLC en L-AMB als groep te vergelijken met de andere antifungale middelen uit de klasse echinocandinen. Gezien mogelijke verschillen in bijwerkingen voor ABLC t.o.v. L-AMB is het groeperen van de resultaten voor ABLC en L-AMB niet wenselijk. Het is relevant om de effectiviteit en kosten van deze middelen afzonderlijk te bepalen.
- Tot slot lijkt de deelname van ABLC aan de bestaande SWAB/PHARMO registratie nog niet rond te zijn. Het is een reële mogelijkheid dat ABLC niet zal aansluiten bij deze registratie. Het Pharmo instituut heeft aangegeven dat zij open staan voor deelname.

## 1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van amfotericine B lipide complex (Abelcet®) voor de behandeling van schimmelinfecties. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van amfotericine B lipide complex, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor amfotericine B lipide complex is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, of gelijke waarde heeft vastgesteld met een ander product op de lijst. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van amfotericine B lipide complex in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 4 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van amfotericine B lipide complex in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van amfotericine B lipide complex uitgevoerd op 30 juli 2011 in PubMed. Hierbij zijn de volgende zoektermen gebruikt: "cost-effectiveness" OF "utility" OF "treatment costs" OF "cost-benefit" EN "amphotericin B lipid complex" EN "invasive aspergilosis" EN "Netherlands". Deze search leverde 2 hits op waarvan 1 hit de basis vormt van het gebruikte model.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar en ook op de zoekterm "zygomycose" te zoeken.

## 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van ABLC in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is bij geregistreerde indicaties; dat wil zeggen dat de investering in ABLC in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van ABLC in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

De aanvrager vraagt additionele financiering middels de Beleidsregel dure geneesmiddelen aan. De CFH heeft ABLC beoordeeld voor 2 indicaties, namelijk:



1. 'toepassing tegen door *Aspergillus* spp. veroorzaakte ernstige systemische schimmelinfecties (aspergillose), na voorafgaande behandeling met voriconazol of als voriconazol niet of minder geschikt is'
  2. 'toepassing door zygomyceten veroorzaakte ernstige invasieve zygomycose'.
- Dit komt overeen met de geregistreerde indicaties én de vastgestelde therapeutische waarde.

Bij de voorlopige opname van ABLC op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van ABLC in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van ABLC op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van ABLC in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie afgegeven. De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op een decision tree in "TreeAge", waarvan de aanvrager een elektronische versie heeft meegestuurd. Het model is gebaseerd op de studie bij L-AMB gecombineerd met andere gegevens uit de literatuur.<sup>4</sup> In het model worden 3 behandelstrategieën vergeleken voor patiënten met invasieve aspergillose bij adulte hematopoëtische stamcel transplantatie. Dit zijn voriconazol (6 weken) gevolgd door L-AMB (6 weken), voriconazol gevolgd door ABLC, en voriconazol gevolgd door caspofungine. Doordat de effecten tussen L-AMB en ABLC in het model gelijkgesteld zijn, is dit economische model eerder een kostenminimalisatie analyse (KMA) dan een kostenutiliteitsanalyse (KUA).

Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek richt zich zowel op de gegevensverzameling ten behoeve van de doelmatigheid op t=4 jaar als op de doeltreffende toepassing van ABLC. De aanvrager stelt voor om aan te sluiten bij het Nederlandse Register Infectieziekten, welke in het voorjaar 2010 gestart is en een samenwerking betreft tussen de SWAB en PHARMO.

Conclusie: De aanvrager heeft een Nederlandse doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek ten behoeve van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing in de vraagstelling beschreven.

## 4. Doelmatigheidsindicatie

Uitsluitend de doelmatigheidsindicatie voor patiënten met een hematologische maligniteit die een stamceltransplantatie hebben ondergaan en een invasieve aspergillose hebben wordt beschreven in het dossier. Deze doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op een aangepaste versie van het gevalideerde en gepubliceerde model naar de kosteneffectiviteit van behandelingen voor invasieve aspergillose bij volwassen patiënten met een hematologische aandoening die een stamceltransplantatie hebben ondergaan in Nederland.<sup>4</sup>

De aanvrager geeft onvoldoende onderbouwing waarom het T=0 model óók geschikt is voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit bij patiënten met invasieve aspergillose die een andere onderliggende aandoening hebben of bij patiënten met invasieve zygomycose.

### 4.1 *Perspectief*

De aanvrager geeft aan dat uitgegaan wordt van een maatschappelijk perspectief. Meegenomen kosten zijn geneesmiddelenkosten (L-AMB, ABLC, en caspofungine), kosten voor een ligdag in een academisch ziekenhuis en kosten voor de behandeling van bijwerkingen. Indirecte kosten als gevolg van arbeidsverzuim of andere kosten, zoals vervoer zijn niet in het model meegenomen om

de volgende twee redenen: 1. Er zijn geen incrementele verschillen voor deze kosten te verwachten. 2. Er zijn geen betrouwbare gegevens beschikbaar.

Discussie: De aanvrager claimt dat uitgegaan wordt van een maatschappelijk perspectief, maar indirecte kosten worden niet meegenomen. Verder is de huidige indiening ook geen ziekenhuisperspectief, omdat hiervoor de kosten voor ligdagen anders dienen te worden berekend. Indien afgeweken wordt van het maatschappelijk perspectief, is een sterke onderbouwing noodzakelijk. De huidige onderbouwing is onvoldoende.

#### **4.2 Patiëntenpopulatie**

De patiëntenpopulatie betreft patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose.

#### **4.3 Vergelijkende behandeling**

Tweedelijsbehandeling met ABLC is vergeleken met L-AMB en eveneens met caspofungine voor patiënten die falen op voriconazol.

#### **4.4 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

##### *effectiviteit*

- gewonnen levensjaren
- QALYs (verondersteld is dat er geen verschil is in QALYs na overleving en herstel)

Op basis van effectiviteitsgegevens uit gepubliceerde studies van de afzonderlijke antifungale middelen zijn overlevingskansen bepaald. Deze overlevingskansen zijn vervolgens m.b.v. levensverwachting van de onderliggende aandoening geëxtrapoleerd naar gewonnen levensjaren. De aanvrager stelt dat het niet mogelijk is of wenselijk om utiliteiten te meten.

##### *kosten*

- directe medische kosten (geneesmiddelkosten, ligdagprijs in een academisch ziekenhuis, kosten van bijwerkingen).
- directe niet-medische kosten: deze worden niet meegenomen.
- indirecte niet-medische kosten: deze worden niet meegenomen.

Discussie: Het is onduidelijk wat de aanvrager bedoelt met geen verschil in QALYs na overleving en herstel. Het is gewenst om utiliteiten bij Nederlandse patiënten in de praktijk te meten. Daarnaast geeft de CFH de voorkeur om ook niet-medische kosten mee te nemen in de beoordeling.

#### **4.5 Tijdshorizon**

Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is een levenslange tijdsperiode genomen.

Discussie: De tijdshorizon is afhankelijk van de duur van de overleving die gebruikt is in het gepubliceerde model uit 2007.<sup>4</sup> De overlevingsduur daarin komt echter uit gegevens van patiënten die beenmergtransplantatiebeenmergtransplantaties ondergingen tussen 1987 tot 1993. Het is de vraag of deze overlevingsduur nog wel representatief is, aangezien de techniek veranderd is van beenmergtransplantaties in hematopoëtische stamceltransplantaties met mogelijk een betere overlevingsduur.

#### **4.6 Model**

De aanvrager geeft aan dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek geanalyseerd zullen worden met behulp van het beschreven beslisboom model. Een elektronische versie is bijgesloten.

De aanvrager geeft aan dat de behandeling van invasieve schimmelinfecties onafhankelijk is van de onderliggende aandoening (zoals hematologische maligniteiten met of zonder beenmergtransplantatie; NHL; neutropenie patiënten) en stelt dat het model representatief is voor al deze situaties en ook voor zygomycose.

##### Modelstructuur

De modelstructuur bestaat uit een beslisboom waarin de behandelstrategie voriconazol gevolgd door L-AMB wordt vergeleken met voriconazol gevolgd door caspofungine en voriconazol gevolgd door CABL. Het model is een aangepaste versie van een gevalideerd en gepubliceerd model voor

invasieve aspergillose in Nederland.<sup>4</sup> In het model wordt verondersteld dat 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling voortijdig worden gestopt tgv: falen van de behandeling, vroege dood tgv de onderliggende aandoening, ernstige bijwerkingen (nefrotoxiciteit) of andere redenen. In het model worden de eerste 6 weken van behandeling met voriconazol eventueel gevolgd door 6 weken behandeling met tweedelijnsbehandeling weergegeven. De in deze periode gemaakte kosten van behandeling en bijwerkingen resulteren in de totale kosten per behandelstrategie; terwijl het aantal gewonnen levensjaren per behandelstrategie wordt geëxtrapoleerd uit de overlevingskans per behandelstrategie en de levensverwachting van de onderliggende aandoening.

Gegevensbronnen: effectiviteit, kosten, overgangskansen:

De aanvrager hanteert de term 'kansen' voor de effectiviteit van de eerste- en tweedelijnsbehandeling en mortaliteit.

De aanvrager geeft aan dat de 'kansen' voor behandeling met voriconazol, L-AMB, ABLC, en caspofungine komen uit gepubliceerde klinische studies bij patiëntenpopulaties met een invasieve aspergillose. Verder wordt gesteld dat de onderliggende aandoening in veel gevallen een hematologische maligniteit betrof, maar dat de patiëntenpopulatie niet volledig homogeen was. . De basecase analyse is gebaseerd op de gepoolde tweedelijns effectiviteitsgegevens van de drie geneesmiddelen (caspofungine, ABLC, en L-AMB). De studies zijn geselecteerd op basis van invasieve Aspergillose in volwassenen, waarbij behandeling als monotherapie werd gebruikt.

De aanvrager gaat uit van de aanname dat de drie geneesmiddelen een gelijke effectiviteit hebben: 1) in het CFH rapport CFH (1 nov. 2010: ZA/2010130912) wordt gesteld dat effectiviteit van L-AMB en caspofungine gelijk zijn; 2) in the meta-analyse van Mehta wordt gesteld dat effectiviteit van ABLC en caspofungine gelijk zijn. De effectiviteitgegevens laten zien dat de aanname van gelijkwaardige effectiviteit conservatief is t.o.v. ABLC.

De gemiddelde duur van de behandeling met voriconazol, L-AMB of caspofungine is gebaseerd op expert opinie, zoals vermeldt in publicatie van Ament. Ook het aantal dagen behandelen met een anti-fungaal middel tot een voortijdige verandering van behandeling, de ligduur in het ziekenhuis en het aantal dagen tot voortijdige dood t.g.v. een beenmergtransplantatie zijn gebaseerd op de inschattingen door de klinische experts, zoals vermeldt in publicatie van Ament. De kansen om te veranderen van behandeling na falen op voriconazol, L-AMB, ABLC of caspofungine zijn gebaseerd op gepubliceerde klinische studies, zoals vermeldt in publicatie van Ament. De kans (vroegtijdig) te overlijden aan de complicaties van de beenmergtransplantatie en de kans (vroegtijdig) te overlijden aan de invasieve aspergillose zijn gebaseerd op de literatuur, zoals vermeldt in publicatie van Ament.

Utiliteiten: de aanvrager gaat uit van de aanname dat gewonnen levensjaren na herstel in perfecte gezondheid zijn.

De kosten van bijwerkingen zijn gebaseerd op expert opinie, de kosten van medicatie en ziekenhuis zijn gebaseerd op respectievelijk de Z-index en kostenhandleiding."

Modelaannames

In de modelstudie zijn de volgende aannames gedaan die (grotendeels) door de klinische experts zijn gevalideerd:

- ABLC heeft geen relevante verschillen in bijwerkingen ten opzichte van L-AMB (Redenen zijn: in de SWAB richtlijnen worden geen relevante verschillen gemeld, er zijn gegevens uit direct vergelijkende RCT's bij de betreffende indicaties invasieve aspergillose, maar veelal gegevens uit studies bij andere indicaties (empirische toepassing waarvoor ABLC niet is geregistreerd) en gegevens uit vooral retrospectieve open observationele studies.
- L-AMB geeft hogere kans op nefrotoxiciteit dan caspofungine op basis van het CFH rapport (1-nov 2010). Omdat L-AMB zelfde bijwerkingenprofiel heeft als ABLC op basis van Safdar, geldt dit ook voor ABLC t.o.v. caspofungine.
- de directe en indirecte niet-medische kosten zijn vanwege de ziekenhuis setting niet relevant.
- de uitkomst van het model is niet gevoelig voor derdelijnsbehandeling.
- Het model is bruikbaar voor invasieve aspergillose en zygomycose ongeacht de onderliggende aandoening.
- In geval van falen op eerstelijnsbehandeling met voriconazol worden patiënten overgezet op behandeling met caspofungine, ABLC of L-AMB.

- Vroegtijdig stoppen van eerste- of tweedelijnsbehandeling met een antifungaal middel is mogelijk ten gevolge van: 1) falen van de behandeling; 2) vroegtijdige dood t.g.v. de invasieve aspergillose; 3) vroegtijdige dood t.g.v. de onderliggende aandoening; 4) ernstige bijwerkingen of 5) andere redenen.
- Falen van de behandeling is gedefinieerd als progressief verloop van de invasieve aspergillose infectie.
- Alleen de ernstige bijwerkingen (nefrotoxiciteit) kunnen resulteren in een verandering van de anti-fungale behandeling.
- Het optreden van nefrotoxiciteit tijdens de eerste lijnsbehandeling met een anti-fungaal middel werd geassocieerd met een 7 dagen langere ziekenhuisopname.
- Kosten t.g.v. behandeling/bijwerkingen of ziekenhuisopname werden gemaakt tot optreden van vroegtijdige dood, tot ontslag uit het ziekenhuis na succesvolle behandeling tot een maximum van 12 weken.

#### Validatie van het model

De aanvrager geeft aan dat het oorspronkelijk model door de beroepsgroep is gevalideerd. Er is geen berichtgeving dat het huidige, gewijzigde model gevalideerd is.

#### Gevoeligheidsanalysen

De aanvrager geeft aan dat in gevoeligheidsanalyses de impact is onderzocht van:

- de resterende levensverwachting,
- behandelduur,
- dagelijkse doseringen van de medicijnen,
- effectiviteit van de tweedelijnsbehandeling,
- de kans van falen van de eerstelijnsbehandeling

In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de IKER onderzocht.

#### Discussie:

- De overgangskansen zoals gepubliceerd in klinische studies, dienen in het model te worden opgenomen. Het poolen van resultaten van de verschillende studies is niet acceptabel uitgevoerd. Op t=4 dient de aanvrager een nette methodologische synthese van de evidentie te leveren.
- Er is op dit moment onvoldoende bewijs voor een gelijke therapeutische waarde; dat betekent dat de effectiviteit onafhankelijk bepaald moet worden en de resultaten hiervan dienen te worden opgenomen in het model.
- Het huidige, gewijzigde model is niet gevalideerd.
- De gevoeligheidsanalyse voor resterende levensverwachting lijkt niet te zijn uitgevoerd.
- Gevoeligheidsanalyses dienen in een tabel netjes rechtstreeks onder elkaar gepresenteerd te worden, zodat inzichtelijk is wat de impact is van de afzonderlijke parameters op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) (of incrementele kosten). Dit is niet gebeurd.
- Het merendeel van de modelaannames zijn ook gesteld in de beoordeling van L-AMB. Nieuw zijn de eerste 4 aannames:
- In de beoordeling van L-AMB wordt nu geen melding gemaakt dat hypokaliëmie in een verandering van anti-fungale behandeling kan resulteren en tot 7 dagen langere ziekenhuisopname leidt.
- Voor veel waarden verwijst de aanvrager naar de publicatie van Ament, deze publicatie bespreekt echter ABLC helemaal niet. De onderbouwing van het model is onvoldoende.
- Het is onwaarschijnlijk dat patiënten na een beenmergtransplantatie een perfecte gezondheid hebben. De gehanteerde utiliteiten zijn niet acceptabel. Echter, in repliek heeft de aanvrager een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd met daarin de utiliteit na behandeling op 0,5. Dit maakte niets uit bij de analyse van ABLC t.o.v. L-AMB, omdat de effectiviteit gelijk gesteld was. T.o.v. caspofungine is de IKUR hierdoor gestegen van €28.000/QALY naar €56.000/QALY. De utiliteitswaarde is dus van grote invloed op de hoogte van de IKUR.
- Het is onwaarschijnlijk dat de behandeling van invasieve schimmelinfecties onafhankelijk is van de onderliggende aandoening (zoals hematologische maligniteiten met of zonder beenmergtransplantatie; NHL; neutropenie patiënten). Kosten en utiliteiten kunnen namelijk sterk verschillen bij de verschillende aandoeningen. Daarom is niet duidelijk waarom het model representatief is voor al deze situaties en ook voor zygomycose.

#### 4.7 *Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar*

De totale directe kosten per patiënt voor de behandeling met voriconazol gevolgd door resp. ABLC, L-AMB, of caspofungine bedragen resp. €10.045, €11.552, of €9.301. De gemiddelde overleving is voor de drie combinaties gelijk gehouden op 0,99 jaar. Volgens de aanvrager is behandelen met ABLC na falen op de eerste lijnsbehandeling voriconazol duurder (€ 744,-) dan behandelen met caspofungine, maar goedkoper (€ 1.507,-) dan behandelen met L-AMB.

Kritische parameters voor de IKER zijn volgens de aanvrager:

- de resterende levensverwachting
- de behandelduur (het aantal dagen behandeling)
- de dagelijkse dosering van de medicijnen
- de effectiviteit van de 2e lijns behandeling
- de kans op falen van de eerstelijnsbehandeling.

De aanvrager zal deze parameters verder onderzoeken in het uitkomstenonderzoek – dat overigens een brede gegevensverzameling betreft conform de aanbevelingen in de ‘Leidraad voor uitkomstenonderzoek’ en is in lijn met het voorstel voor L-AMB.<sup>5</sup>

#### Discussie:

- De overleving is anders dan de in de gerapporteerde overleving in de beoordeling van L-AMB. Het is onwaarschijnlijk dat toepassing van de 3 middelen in precies dezelfde overlevingskans resulteert.
- Er zijn wel verschillen gegeven voor kosten en effecten wanneer parameters worden gevarieerd. De variatie voor de resterende levensverwachting ontbreekt echter.

Conclusie: De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie onvoldoende uitgewerkt. Belangrijkste redenen zijn :

- Het model bestaat momenteel voor de behandelarmen Voriconazol/ABLC en Voriconazol/caspofungine uit zgn. clonen van de voriconazol/L-AMB arm. De in de tekst genoemde transitiekansen uit het model zijn niet uit klinische publicaties afkomstig. De overgangskansen zoals gepubliceerd in klinische studies, dienen in het model te worden opgenomen. Het poolen van de resultaten van de verschillende studies is niet acceptabel uitgevoerd. Op t=4 dient de aanvrager een nette methodologische synthese van de evidentie te leveren. De onderbouwing van het model is onvoldoende. Er is op dit moment onvoldoende bewijs voor een gelijke therapeutische waarde; dat betekent dat de effectiviteit onafhankelijk bepaald moet worden en de resultaten hiervan dienen te worden opgenomen in het model.
- I.t.t. de beoordeling van L-AMB wordt nu geen melding gemaakt dat hypokaliëmie in een verandering van anti-fungale behandeling kan resulteren en tot 7 dagen langere ziekenhuisopname leidt.
- Het is onwaarschijnlijk dat patiënten na een beenmergtransplantatie een perfecte gezondheid hebben. De gehanteerde utiliteiten zijn niet acceptabel. De base-case analyse dient te worden uitgevoerd met een lagere utiliteit.
- De gevoeligheidsanalyse voor resterende levensverwachting lijkt niet te zijn uitgevoerd. Gevoeligheidsanalyses dienen in een tabel netjes rechtstreeks onder elkaar gepresenteerd te worden, zodat inzichtelijk is wat de impact is van de afzonderlijke parameters op de incrementele kosten zijn. De effecten voor ABLC en L-AMB mogen niet gelijk gesteld worden en de waarden voor de incrementele kosteneffectiviteitsratio's dienen te worden gegeven.
- Het is de vraag of de gebruikte horizon levenslang is, aangezien de data waar de overlevingsgegevens op zijn gebaseerd niet recent is en de techniek, van de behandeling van de ziekte waar de modelgegevens op gebaseerd zijn, sterk is verbeterd.
- De aanvrager geeft onvoldoende onderbouwing waarom het T=0 model óók geschikt is voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit bij patiënten met invasieve aspergillose die een andere onderliggende aandoening hebben of bij patiënten met invasieve zygomycose.

## 5. Uitkomstenonderzoek

Gebruik van ABLC zal net als L-AMB worden onderzocht in de bestaande op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie voor invasieve Candida en Aspergillose infecties – het Register Infectieziekten- dat voorjaar 2010 is gestart. Het betreft een samenwerking tussen de SWAB en PHARMO met financiële ondersteuning door ZonMw. De registratie is initieel opgezet naar aanleiding van de beoordelingen van voriconazol, caspofungine en anidulafungine in het kader van tijdelijke financiering uit de beleidsregel dure geneesmiddelen. De aanvrager geeft aan dat zodra ABLC is opgenomen in de beleidsregel dure geneesmiddelen deelname aan het Register Infectieziekten zal starten.

Met gebruik van deze gegevens zal de aanvrager de incrementele kosteneffectiviteit van ABLC en de doeltreffende toepassing van ABLC in de dagelijkse Nederlandse praktijk vaststellen.

### 5.1 Patiëntenpopulatie

Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen tegen invasieve schimmelinfecties, waaronder invasieve aspergillose en zygomycose.

Een gedetailleerde beschrijving van het patiëntregister ontbreekt. De patiëntenpopulatie wordt dan ook niet gedetailleerd omschreven, in- en exclusiecriteria ontbreken.

Aanvrager geeft aan dat de acht academische ziekenhuizen en 14 andere ziekenhuizen waaronder de voornaamste hematologische centra participeren in de registerstudie. Hoeveel patiënten in elk van deze centra geïncludeerd zullen worden voor behandeling van invasieve aspergillose of zygomycose met L-AMB of de vergelijkende behandelingen is niet duidelijk.

### 5.2. Vergelijkende behandeling

In de brede op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie worden patiënten opgenomen, die behandeld worden met alle in de praktijk gangbare anti-fungale middelen.

De aanvrager stelt voor om voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4, de antifungale middelen ABLC en L-AMB als groep te vergelijken met de andere antifungale middelen uit de klasse echinocandinen. De reden hiervoor is dat er tussen de middelen ABLC en L-AMB te weinig klinische verschillen zijn om relevante verschillen te verwachten m.b.t. kosten en effectiviteit.

Discussie: De vergelijkende behandeling dient de standaard- of gebruikelijke behandeling te zijn voor die aandoening. Gezien mogelijke verschillen in bijwerkingen voor ABLC t.o.v. L-AMB is het relevant om de effectiviteit en kosten van deze middelen afzonderlijk te bepalen.

### 5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek

In het register worden de volgende gegevens verzameld (een case report form is beschikbaar):

- Patiëntkarakteristieken (leeftijd; geslacht; lengte; gewicht)
- Indicatie waarvoor de patiënt wordt behandeld met antifungale middelen
- Contra-indicaties en risicofactoren (allergie/intolerantie antifungale behandeling; diabetes mellitus; nierinsufficiëntie; HIV; neutropenie; hartfalen; COPD; Apache score)
- Bijwerkingen en behandeling hiervan
- Zorggebruik (dagen intensive care; dagen ziekenhuisopname; dosering antifungale medicatie; toedieningsvorm en behandelduur; diagnostische procedures; kosten andere gerelateerde medicatie).
- Uitkomsten (respons, succesvol of niet; sterfte; bijwerkingen).
- Kwaliteit van leven: EQ-5D wordt gemeten bij patiënten die na behandeling hersteld zijn van een invasieve schimmelinfectie.
- Effecten worden uitgedrukt in gewonnen levensjaren en in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

Discussie: Het merendeel van de gegevens komen overeen met de gegevens die zijn aangedragen voor de t=0 beoordeling van L-AMB.<sup>6</sup> Er zijn echter 2 nieuwe punten bijgezet, het meten van de

kwaliteit van leven en de uitdrukking van de effecten in gewonnen levensjaren en in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. Wat betreft de uitdrukking van effecten is het beter om aan te geven dat gegevens voor overleving in het register zullen worden verzameld.

#### **5.4. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk**

De gegevens uit de registratiestudie zullen vergeleken worden met de klinische studies. Daarnaast wordt het effect op de uitkomsten van de intrinsieke doelmatigheid onderzocht op basis van het T=0 model, dat zo nodig wordt aangepast.

#### **5.5. De doeltreffende toepassing van ABLC in de dagelijkse praktijk**

De gegevens uit de registers zullen vergeleken worden met de klinische studies. Daarnaast wordt het effect op de uitkomsten van de intrinsieke doelmatigheid onderzocht op basis van het T=0 model, dat zo nodig wordt aangepast.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat op basis van participatie in het registeronderzoek een uitspraak over de doelmatigheid en doeltreffende toepassing van ABLC bij de behandeling van invasieve aspergillose in de Nederlandse praktijk mogelijk moet zijn. Wel verdienen aan aantal aspecten de aandacht:

- Een uitgebreidere beschrijving van de opzet van de registratie, patiëntenpopulaties, vergelijkende behandelingen, aantal patiënten dat per centrum behandeld zal worden (naar indicatie), de case report forms.
- De aanvrager stelt dat bij herstel van de patiënt op termijn kwaliteit van leven wellicht niet gecompromitteerd is. Dit is de vraag. Het is mogelijk dat de blijvende nierproblemen na een succesvolle behandeling van de invasieve schimmelinfectie van invloed zijn op de kwaliteit van leven van de patiënt. De CFH is dan ook van oordeel dat het meten van de generieke kwaliteit van leven middels EQ-5D juist voor patiënten die hersteld zijn van invasieve schimmelinfecties onderdeel moet zijn van het uitkomstenonderzoek. De CFH is het eens met het gegeven dat het meten van de kwaliteit van leven in de acute levensbedreigende situatie van een invasieve schimmelinfectie lastig of niet mogelijk is - de kwaliteit van leven dient in ieder geval gemeten te worden bij de patiënten die herstellen.
- De aanvrager stelt voor om voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4, de antifungale middelen ABLC en L-AMB als groep te vergelijken met de andere antifungale middelen uit de klasse echinocandinen. Gezien mogelijke verschillen in bijwerkingen voor ABLC t.o.v. L-AMB is het groeperen van de resultaten voor ABLC en L-AMB niet wenselijk. Het relevant om de effectiviteit en kosten van deze middelen afzonderlijk te bepalen.

Wegens het ontbreken van een t=0 model voor de indicatie zygomycose, is op t=4 de doelmatigheid niet vast te stellen. Wel kan het uitkomstenonderzoek informatie verschaffen over de doeltreffendheid van ABLC bij deze indicatie.

## **6. Uitvoerbaarheid**

De aanvrager geeft aan dat een registratiestudie uitvoerbaar is in de Nederlandse situatie.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek goed uitvoerbaar is, hoewel het cruciaal is dat aansluiting plaats vindt bij de SWAB/PHARMO registratie.

## **7. Knelpunten en randvoorwaarden**

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Bereidheid van de relevante behandelcentra om aan de registratie deel te nemen
- Representativiteit van de centra op gebied van diagnostiek, patiëntkarakteristieken en behandelpatroon
- Compleetheit van de verzamelde gegevens.
- Onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties
- Voldoende patiënten per indicatie; dit kan met name bij de indicatie zygomycose een knelpunt worden.

- Het aantal patiënten dat behandeld wordt met ABLC of één van de vergelijkende behandeling(en) in de behandelcentra.

Discussie: Het instituut Pharmo heeft aangegeven dat zij open staan voor deelname door andere fabrikanten, waaronder Teva Nederland.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten, maar voegt hieraan toe dat het niet duidelijk is of ABLC zal gaan deelnemen aan het de bestaande SWAB/PHARMO registratie. Aangezien de deelname nog niet rond is, blijft het een reële mogelijkheid dat ABLC niet zal aansluiten bij deze registratie.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft aan dat de SWAB/PHARMO registratie breed is van opzet: alle onderliggende aandoeningen worden hierin meegenomen. Er wordt geen melding van overig onderzoek gedaan.

Conclusie: De aanvrager dient al het bestaande onderzoek te noemen.

## 9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets vooralsnog onvoldoende is uitgewerkt. Echter, de beschreven modelstudie is mogelijk bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid na 4 jaar. Dan dient aandacht te worden besteed aan:

- Het model bestaat momenteel voor de behandelarmen Voriconazol/Abelcet en Voriconazol/caspofungine uit zgn. clonen van de voriconazol/L-AMB arm, waarin dezelfde transitiekansen worden gebruikt. Het poolen van de resultaten van de verschillende studies is niet acceptabel uitgevoerd. Op t=4 dient de aanvrager een nette methodologische synthese van de evidentie te leveren en daarom is de onderbouwing van het model is onvoldoende. Het model dient te worden aangepast met in de tekst genoemde transitiekansen en gevalideerd door externe experts. Er kan nu niet bij voorbaat worden uitgegaan van een gelijke effectiviteit en daarom is de gepoolde effectiviteit op dit moment niet acceptabel.
- Verder dienen de gevolgen van hypokaliëmie in het model verwerkt te worden.
- Het is onwaarschijnlijk dat patiënten na een beenmergtransplantatie een perfecte gezondheid hebben. De gehanteerde utiliteiten zijn niet acceptabel en dienen beter te worden onderbouwd.
- De gevoeligheidsanalyse voor resterende levensverwachting lijkt niet te zijn uitgevoerd. Gevoeligheidsanalyses dienen in een tabel gepresenteerd te worden, zodat inzichtelijk is wat de impact is van de afzonderlijke parameters op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER). Dit is niet gebeurd. De waarden voor de incrementele kosteneffectiviteitsratio's dienen te worden gepresenteerd.
- Het is de vraag of de gebruikte horizon levenslang is, aangezien de data waar de overlevingsgegevens op zijn gebaseerd niet recent is en de techniek sterk is verbeterd.
- De aanvrager stelt voor om voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4, de antifungale middelen ABLC en L-AMB als groep te vergelijken met de andere antifungale middelen uit de klasse echinocandinen. Gezien mogelijke verschillen in bijwerkingen voor ABLC t.o.v. L-AMB is het groeperen van de resultaten voor ABLC en L-AMB niet wenselijk. Het is relevant om de effectiviteit en kosten van deze middelen afzonderlijk te bepalen.
- De aanvrager geeft onvoldoende onderbouwing waarom het T=0 model óók geschikt is voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit bij patiënten met invasieve aspergillose die een andere onderliggende aandoening hebben of bij patiënten met invasieve zygomycose.

Het uitkomstenonderzoek op basis van de SWAB/PHARMO registratie lijkt een zinvol onderzoek dat de juiste gegevens kan opleveren voor het vaststellen van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing van ABLC bij invasieve aspergillose. Het uitkomstenonderzoek dient op een aantal punten verder uitgewerkt te worden:



- Uitgebreidere beschrijving van de opzet van de registratie, patiëntenpopulaties, vergelijkende behandelingen, aantal patiënten per centrum dat behandeld zal worden voor een indicatie, case report forms.
- In het uitkomstenonderzoek dienen generieke utiliteiten middels EQ-5D gemeten te worden voorafgaand, tijdens en na behandeling van patiënten voor een invasieve schimmelinfectie.
- Tot slot lijkt de deelname van ABLC aan de bestaande SWAB/PHARMO registratie nog niet rond te zijn. Het is een reële mogelijkheid dat ABLC niet zal aansluiten bij deze registratie. Het Pharmo instituut heeft aangegeven dat zij open staan voor deelname.

## 10. Referenties

1. Richtlijnen voor farmacoeconomisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 2006, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Hakkaart L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Ament AJHA et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modelling approach. J of Antimicrobial Chemotherapy (2007); June 7:1-9.
5. Leidraad voor uitkomstenonderzoek; December 2009, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
6. Vraagstelling doelmatigheidstoets van liposomaal amfotericine B (AmBisome®) voor ernstige systemische schimmelinfecties. CVZ: november 2010.

## **Kostenprognose van opname van amfotericine B in lipidecomplex (Abelcet®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen**

### **1. Inleiding**

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal het CVZ advies uitbrengen over de geprognosticeerde kosten voor amfotericine B in lipidecomplex (Abelcet®) voor de behandeling van patiënten met vermoede of bewezen invasieve aspergillose en voor de behandeling van patiënten met zygomycose. Deze geprognosticeerde kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien de kostenprognose minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de claim van de aanvrager met betrekking tot therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Het doel van deze kostenprognose is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de CFH een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kostencriterium van €2,5 miljoen per jaar zal halen. Verdere beoordeling van het CVZ van dit geneesmiddel is pas aan de orde indien aan dit kostencriterium voldaan wordt.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische (meer)waarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

Amfotericine B lipidecomplex (ABLC) is geregistreerd voor de behandeling van<sup>1</sup>:

- Ernstige systemische mycosen veroorzaakt door *Candida albicans* of *Aspergillus spp.* bij patiënten bij wie het gebruik van conventioneel amfotericine B om redenen van ernstig nierfunctieverlies gecontra-indiceerd is.
- Empirische behandeling van vermoede schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie.

In eerdere beoordelingen heeft CVZ gesteld dat het onderscheid tussen empirische en bewezen schimmelinfecties in de praktijk erg moeilijk te maken is. Invasieve diagnostiek is vanwege de slechte conditie van de patiënt veelal niet mogelijk, bijkomend probleem is dat de sensitiviteit en specificiteit van de invasieve diagnostiek niet optimaal is. Om deze redenen zijn de empirische en bewezen schimmelinfecties als één groep meegenomen in de kostenprognose van voriconazol en L-AMB.<sup>2,3</sup>

### **2. Uitgangspunten**

#### *2.1 Indicatie*

De aanvraag voor opname in de NZa beleidsregel van ABLC is gericht op:

“De behandeling in de tweede lijn (na voriconazol) bij behandeling van ernstige systemische schimmelinfecties die (waarschijnlijk) zijn veroorzaakt door *Aspergillus spp.*, of als eerstelijnsbehandeling bij kinderen wanneer de toepassing van voriconazol niet of minder geschikt is” en “toepassing bij de behandeling van een door zygomyceten veroorzaakte infectie” immunocompetente of immuungecompromitteerde patiënten waarbij vanwege toxiciteit of nierfunctiestoornis het gebruik van voriconazol is gecontra-indiceerd.”<sup>9</sup>

De CFH heeft een therapeutische gelijke waarde vastgesteld voor ABLC met L-AMB bij de behandeling van invasieve aspergillose na falen op voriconazol en een therapeutische

minderwaarde als behandeling met voriconazol niet of minder geschikt is. De kosten betreffende deze laatste indicatie wordt daarom niet meegenomen in deze kostenprognose.

Voor de behandeling van zygomycosen heeft de CFH een gelijke therapeutische waarde vastgesteld aan L-AMB.

## 2.2 Aantal patiënten

### Invasieve aspergillose

De aanvrager geeft aan dat de kostenprognose van L-AMB is gebaseerd op de aantallen zoals gerapporteerd in de kostenprognose van voriconazol en L-AMB.<sup>2,3</sup> Aangezien er geen gegevens zijn over het vóórkomen van ernstige invasieve aspergillose in Nederland, is voor de kostenprognose van voriconazol gebruik gemaakt van cijfers verstrekt door het AMC over 2007. In het AMC werden ongeveer 60 patiënten behandeld voor bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Als we ervan uitgaan dat patiënten met invasieve aspergillose vooral in de 8 academische ziekenhuizen worden behandeld in Nederland, resulteert dit in totaal 480 patiënten. (Het is echter mogelijk dat patiënten met invasieve aspergillose in 14 daartoe voldoende geoutilleerde perifere ziekenhuizen worden behandeld). In de internationale studie van Herbrecht et al.<sup>4</sup> wordt gerapporteerd dat 38% van de patiënten met invasieve aspergillose faalt op eerste lijnsbehandeling met voriconazol. Deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met L-AMB of ABLC. Voor Nederland betekent dit dat **182 patiënten** (38% van 480) in aanmerking komen voor tweede lijnsbehandeling met L-AMB of ABLC.

De onderzoekers van het ZonMw project 'Pharmacologic Optimization of Voriconazole' schatten in dat 25% van de patiënten faalt op behandeling met voriconazol.<sup>5</sup> Volgens deze inschatting zouden **120 patiënten** (25% van 480) in Nederland in aanmerking komen voor L-AMB of ABLC.

De incidentie van invasieve aspergillose stijgt de laatste jaren, vanwege het ontbreken van harde gegevens is met deze trend geen rekening gehouden in de doorrekening. We gaan dus uit van een conservatieve inschatting. Daarnaast is enkel het aantal patiënten meegenomen dat wordt behandeld in een van de 8 academische ziekenhuizen en niet het aantal patiënten dat wordt behandeld in een van de 14 perifere ziekenhuizen meegenomen in deze kostenprognose. Tot slot is het de resistentie voor voriconazol stijgende.<sup>10</sup> Het totaal aantal patiënten zal dus in de praktijk waarschijnlijk aanzienlijk hoger liggen dan de potentiële **120-182** patiënten waar in deze kostenprognose vanuit wordt gegaan.

### Invasieve zygomycose

Er zijn geen gegevens over het voorkomen van invasieve zygomycose in Nederland. Bitar et al. rapporteren voor Frankrijk een toename in de incidentie van door zygomyceten veroorzaakte infecties van 0,72 per miljoen inwoners in 1997 naar 1,2 per miljoen inwoners in 2006.<sup>6</sup> Als we uitgaan van proportionele incidentiecijfers in Nederland resulteert dat in 19 patiënten op een totale bevolking van 16,5 miljoen.

Nederlandse artsen uit het LUMC en UMCN rapporteren in het NTvG dat bij 10-20% van de patiënten met een hematologische maligniteit een dubbelinfectie met invasieve aspergillose en invasieve zygomycose voorkomt.<sup>7</sup> Dit zou betekenen dat 48-96 patiënten (10-20% van 480) een invasieve zygomycose hebben.

Voor deze kostenprognose gaan we uit van de conservatieve inschatting van **19** patiënten met een zygomycose per jaar.

## 2.3. Dosering en duur van het gebruik

### Invasieve aspergillose

De aanbevolen dosering van ABLC bedraagt 3 - 5,5 mg/kg, waarbij in klinische studies de gemiddelde dagelijkse dosering 5 mg/kg lichaamsgewicht was.<sup>9</sup> De SWAB richtlijn adviseert patiënten met invasieve aspergillose tenminste 6-12 weken te behandelen.<sup>8</sup> Voor deze kostenprognose gaat de aanvrager uit van de conservatieve behandelduur van 6 weken.

### Invasieve zygomycose

De aanbevolen dosering van ABLC bedraagt 5 mg/kg.<sup>9</sup> Klinische experts uit het LUMC en UMCN geven aan dat een behandelduur van 10 weken reëel is.

#### 2.4 Kosten

De maximale prijs van ABLC (Abelcet®) bedraagt €164,72 per 100 mg vial (onder de regulering van de wet geneesmiddelenprijzen).

##### Invasieve aspergillose

De dosering ABLC bedraagt 5 mg/kg lichaamsgewicht voor 42 dagen. Voor een volwassene van 70 kg betekent dit 350 mg ABLC ( 3,5 vials van 100 mg) per dag. Echter, de houdbaarheid is na opening slechts 15 uur. Als niet kan worden gepoold, zijn de spillagekosten aanzienlijk. In totaal zijn 168 vials voor de behandeling van een patiënt nodig. De totale kosten per behandelde patiënt bedragen **€ 27.673** (168 vials).

##### Invasieve zygomycose

De dosering ABLC bedraagt 5 mg/kg lichaamsgewicht voor 70 dagen. Voor een volwassene van 70 kg betekent dit 350 mg L-AMB (4 vials van 100 mg) op 70 dagen; in totaal zijn 280 vials voor de behandeling van een patiënt nodig. De totale kosten per behandelde patiënt bedragen **€46.122**.

### 3. Kostenprognose

##### Invasieve aspergillose

Als 120 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met ABLC dan bedragen de totale kosten € 3,3 miljoen per jaar; en als 182 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met ABLC dan komen de kosten neer op **€ 5,0 miljoen** per jaar.

##### Invasieve zygomycose

Als 19 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met ABLC dan bedragen de totale kosten **€ 0,9 miljoen** per jaar.

De totale kosten voor behandeling met ABLC voor deze indicaties voldoen aan het kostencriterium van € 2.5 miljoen per jaar voor opname in de Beleidsregel dure geneesmiddelen.

### Referenties

1. SmPC AmBisome® 2007. 1B tekst.
2. Kostenprognose van opname van voriconazol (Vfend®) voor invasieve aspergillose in de beleidsregel dure geneesmiddelen. CVZ: januari 2008.
3. Kostenprognose van opname van liposomaal amfotericine B (AmBisome®) voor ernstige systemische schimmelinfecties in de beleidsregel dure geneesmiddelen. CVZ: november 2010.
4. Herbrecht R. et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J of Med 2002; 347(6):408-412.
5. <http://www.zonmw.nl/> en zoekopdracht 'pharmacological optimisation of voriconazole'.
6. Bitar D. et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. Emerg Infect Dis 2009; 15(9):1395-1401.
7. Kuijper EL et al. NTvG 2008; 152(5):291-292.
8. Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). Richtlijn voor behandeling van invasieve schimmelinfecties. September 2008.
9. SmPC Abelcet® 2008. 1B tekst.
10. Van der Linden J.W.M, et al. Emerging infectious diseases 2011; 17(10):1846-54.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juli 2012.*

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: amfotericine B in Lipidencomplex (Abelcet®)

Aanvraag: BDG T=0

Besproken op: 19 december 2011 en 23 juli 2012

### Eerste bespreking 19 december 2011

*amfotericine B in lipidencomplex (Abelcet®;t=0) CFH 178/20101131187*

#### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van amfotericine B in lipidencomplex voor invasieve schimmelinfecties.

#### Discussie

##### *FT-rapport*

De Commissie stelt voor om in het rapport te benadrukken dat in bepaalde genoemde studies een beperkt aantal patiënten voldeden aan de voorliggende specifieke indicatie en dat bepaalde studies zijn uitgevoerd met alleen liposomaal amfotericine B. Bij ongunstige effecten (met name ten aanzien van nefrotoxiciteit) zullen de patiëntengroepen worden samengenomen en zal dit worden verklaard in de legenda van de tabel waar deze gegevens in worden gezet.

##### *CFH-advies*

De Commissie betwijfelt of het concept CFH-advies overeenkomt met de eindconclusie in het rapport. Het CVZ kijkt dit na en past dit zo nodig aan. De Commissie stelt voor om de bestaande adviezen voor Abelcet® en Ambisome® uit dit rapport te verwijderen om verwarring te voorkomen of om deze voor te leggen aan een externe expert. De opmerkingen over prijs zullen uit de adviezen worden verwijderd.

##### *Vraagstelling doelmatigheidstoets*

De Commissie heeft de volgende opmerkingen:

- De manier waarop de resultaten nu gepoold worden is onacceptabel.
- De gegevens over levensverwachting zijn verouderd en moeten worden geüpdatet.
- Er is een fundamenteel verschil tussen gelijke effectiviteit en gelijke therapeutische waarde. De effectiviteit dient voor de geneesmiddelen afzonderlijk vastgesteld te worden en een kostenminimalisatie-analyse is ontoereikend. Op t=4 is een kostenutiliteitsanalyse vereist.
- Bij bijwerkingen is alleen nefrotoxiciteit meegenomen en is de andere toxiciteit op nul gezet. Dit is niet acceptabel.
- De opmerkingen van het CVZ ten aanzien van de behandelduur en het Tornadodiagram zijn volgens de Commissie niet nodig.
- Het grootste knelpunt is of aangesloten kan worden bij de dataverzameling van een lopende studie. Als dat mogelijk is, zal de onderzoeksvraag voor het uitkomstenonderzoek voldoende moeten worden bevonden, omdat de Commissie deze eerder ook als voldoende heeft beoordeeld.
- QALY's moeten wel worden aangeleverd, deze zullen onder andere nodig zijn bij het berekenen van de ziektelast.
- Aangenomen wordt dat effectiviteit overal gelijk is, die aanname is volstrekt ontoereikend.
- Een maatschappelijk perspectief heeft de voorkeur boven het ziekenhuisperspectief dat de fabrikant voorstelt. In dat laatste geval zou ook de werkelijke kostprijs van de ligdagen in het ziekenhuis berekend moeten worden.

### *Kostenprognose*

De Commissie heeft geen opmerkingen.

### Besluit

De Commissie besluit dat amfotericine B in lipidencomplex voor invasieve aspergillose bij eerstelijnsbehandeling een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van liposomaal amfotericine B.

De Commissie besluit dat amfotericine B in lipidencomplex voor invasieve aspergillose bij tweedelijnsbehandeling een gelijke therapeutische waarde heeft als liposomaal amfotericine B.

De Commissie besluit dat amfotericine B in lipidencomplex voor zygomycose een gelijke therapeutische waarde heeft als liposomaal amfotericine B.

De rapporten worden aangepast conform de discussie en zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep Vereniging voor Infectieziekten, Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), de patiëntenvereniging NPCF en Zorgverzekeraars Nederland worden gestuurd.

## **Tweede bespreking 23 juli 2013**

*amfotericine B in lipidencomplex (Abelcet®; t=0) CFH 186/2010113187*

### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van amfotericine B in lipidencomplex voor invasieve schimmelinfecties.

### Discussie

Op het *FT-rapport*, het *CFH-advies*, de *kostenprognose* en de *brieven* zijn alleen enkele kleine tekstuele aanpassingen.

### *Vraagstelling doelmatigheidstoets*

De Commissie accepteert nu de voorgestelde opzet van het uitkomstenonderzoek. Wel acht de Commissie een tijdige deelname aan de 'registry' van belang, zodat voldoende gegevens kunnen worden verzameld om in de toekomst een beoordeling van het uitkomstenonderzoek te kunnen doen.

Hoewel belanghebbende partijen in beginsel vier jaar krijgen voor de verzameling van de gegevens, kan het CVZ in lijn met het nieuwe beleid over een jaar toetsen of het uitkomstenonderzoek ook daadwerkelijk van de grond is gekomen.

### Besluit

De Commissie besluit definitief dat amfotericine B in lipidencomplex voor invasieve aspergillose bij eerstelijnsbehandeling een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van liposomaal amfotericine B.

De Commissie besluit definitief dat amfotericine B in lipidencomplex voor invasieve aspergillose bij tweedelijnsbehandeling een gelijke therapeutische waarde heeft als liposomaal amfotericine B.

De Commissie besluit definitief dat amfotericine B in lipidencomplex voor zygomycose een gelijke therapeutische waarde heeft als liposomaal amfotericine B