



# WAR CG notulen amikacine (Arikayce®)

## amikacine (Arikayce®), eerste bespreking

21 september 2020

### FT-rapport

Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS, Arikayce® liposomaal) bij de behandeling van de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het Mycobacterium avium-complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben. Dit is het tweede geneesmiddel dat wordt beoordeeld in het kader van de pilot Parallele Procedures CBG-ZIN. Het onderzoek is gebaseerd op een gecontroleerde, open-label multicenter fase III studie waarin ALIS is toegevoegd aan een antibacterieel behandelingschema bij de geïndiceerde patiënten.

Wanneer patiënten na zes maanden behandeling met ALIS toegevoegd aan een antibacterieel behandelingschema kweekconversie bereikten werden zij gedurende 12 maanden doorbehandeld met ALIS. Behandeling met ALIS + MDR resulteert waarschijnlijk in een groter aantal patiënten (16%) met aanhoudende kweekconversie (tot 3 maanden na stopzetting van de behandeling) ten opzichte van met MDR behandelde patiënten (0%). In een exploratieanalyse lijkt het bereiken van een negatieve kweek geassocieerd te zijn met een toename van het loopvermogen. In de gehele studiepopulatie is het echter onzeker of behandeling met ALIS + MDR resulteert in een verschil in het loopvermogen of de kwaliteit van leven ten opzichte van MDR. Vastgesteld is een toename van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met MDR.

Zorginstituut Nederland is tot de conceptconclusie gekomen dat ALIS vooralsnog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van NTM- longinfecties die worden veroorzaakt door MAC bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben. Er zijn twijfels of de behandeling met het antibacteriële behandelingschema overeenkomt met de behandeling in de Nederlandse populatie.

### *Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen*

- Een WAR-lid noemt het dossier complex en verzoekt een duidelijkere formulering in hoofdstuk 3 dat patiënten na zes maanden behandeling nog steeds een positieve kweek hebben.
- Ga uit van de in de EPAR benoemde 13% voor aanhoudende kweekconversie. Aanhoudende kweekconversie wordt gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat en op deze uitkomstmaat wordt een verschil bereikt, al is het totaaleffect beperkt. In de klinische uitkomstmaten kwaliteit van leven en loopafstand is echter geen effect zichtbaar bij vergelijking van de afzonderlijke armen. De vraag aan de behandelaars is wat het effect in de praktijk is als iemand kweeknegatief is. Hoe is de weging hiervan?
- Gemist worden patient related outcome measures voor deze groep zeldzame patiënten. Er lopen studies naar de effectiviteit van dit soort uitkomstmaten. Aan het expertisecentrum kan de vraag

worden voorgelegd hoe relevant de conversieratio is voor uitkomsten.

- Op pagina 24 worden goede argumenten gegeven waarom de standaardbehandeling in de studie wel eens niet overeen zou kunnen komen met de Nederlandse situatie. Voorgesteld hierover de mening te vragen van de experts.
- Er zijn twijfels over downgraden op basis van de Nederlandse setting omdat het een groep patiënten betreft waarbij veel variatie in de behandeling zichtbaar is. Er is geen Nederlandse richtlijn, een van de experts toont aan dat in Nederland de richtlijnen niet altijd worden gevolgd.
- Het ontbreken van een placebo-arm is geen gemis volgens een WAR-lid. Wel is de vraag of de bijwerkingen komen door amikacine of door het inhaleren. De placebo verneveling zou echter aanvullende informatie kunnen geven voor de beoordeling van de effecten op de kwaliteit van leven en de bijwerkingen.
- 13% meer patiënten die kweeknegatief zijn is een klein effect, hoe groot is het probleem in Nederland? De BIA komt uit op 110 patiënten die hiervoor in aanmerking zouden komen, dat is best veel gezien de zeldzaamheid van de ziekte. De experts kan worden gevraagd hoeveel patiënten zij zien in het expertcentrum en hoeveel er per jaar voor in aanmerking komen voor dit middel.
- De belangrijkste vraag is wat de patiënt ermee opschiet want deze houdt slechte longen.
- Eens met de redenering en conclusie dat ALIS niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Heroverweging is mogelijk bij nieuwe resultaten die de klinische relevantie van de uitkomstmaten kunnen aantonen.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2020054685

### *Discussie*

- De hazard ratio over de kweekconversie na zes maanden hoeft niet te worden toegevoegd aan het dossier.
- Het Zorginstituut zal opnieuw een toelichting aan de beroepsgroep vragen over de standaardbehandeling. Gewezen wordt op dezelfde databeoordeling als de EMA, bij een afwijkende beoordeling is zorgvuldige onderbouwing nodig.
- Verbaasd wordt door een WAR-lid gereageerd op de negatieve benadering van de beoordelaars, het betreft patiënten die ver zijn in hun ziektebeeld en daarmee zijn geconfronteerd. Deze krijgen nu een middel dat leidt tot het verdwijnen van een resistente bacterie bij een beperkt aantal mensen die een klinisch relevante verbetering bij de looptest vertoonden. Gereageerd wordt door WAR-leden dat nog niet uit de gegevens blijkt dat de patiënt iets opschiet met de kweekconversie.
- Het betreft een labuitkomst, is het verzamelen van externe evidence mogelijk die de labuitkomst relateert aan relevante gezondheidsverbeteringen?
- Vraag de experts naar studies die de relevantie van conversie ondersteunen.

## BIA en FE-rapport

De beoordelaar belicht dat de totale kosten voor behandeling met ALIS worden geschat op € 7,7 tot € 9,1 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket afhankelijk van aannames die worden gemaakt in de huidige BIA. Het betreft 95 patiënten in het derde jaar na opname in het basispakket. Uitgaande van een gemiddelde behandelduur van 7,7 maanden zijn de kosten per patiënt € 86.523 en bij een behandelduur van 9,6 maanden zijn de kosten per patiënt € 107.873.

Bronnen van onzekerheid in de BIA zijn de Nederlandse prevalentie van MAC-longziekte, dat lijkt een overschatting, de groei van deze prevalentie, de plaats van ALIS binnen het behandelingsalgoritme, de marktpenetratie, het percentage patiënten met een persistente infectie en de verwachte behandelduur met ALIS. Vandaar de twee scenario's.

Zorginstituut Nederland  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

Onze referentie  
2020054685

### *Bevindingen van de referenten*

- Eens met de gerapporteerde prevalentie van MAC-longziekte. Het percentage van 50% is onzeker met ruwe schattingen, het is gebaseerd op enkele kleine buitenlandse studies en een Nederlands onderzoek. Het percentage voor Engeland bedraagt 34%.
- Starten met ALIS bij 80% is een hoog aantal.
- ZIN geeft 20% aan, waarschijnlijk op basis van de aanbeveling van een klinische expert, de registratiehouder rapporteert 11%.
- Gevraagd wordt of de marktpenetratie niet hoger kan liggen dan het rapport aangeeft vanwege het marktaandeel van RadboudUMC.
- De duur van de behandeling is de grootste onzekere factor en heeft grote impact op de kosten. De indruk bestaat dat sommige patiënten het middel heel lang krijgen en anderen stoppen al na enkele maanden. Meer onderbouwing van behandelduur door meerdere experts is wenselijk.

### *Discussie*

- Een referent is het eens met de grote onzekerheid van de huidige BIA. Vermoedelijk is bij het bepalen van de prevalentie gebruik gemaakt van de ATF-criteria. De beoordelaar kijkt dit na, de prevalentie en de behandelduur zullen worden gevalideerd bij klinische experts.
- Aan de experts kan ook worden gevraagd hoeveel patiënten een conditie hebben die goed genoeg is voor de belastende inhalaties.

Voorafgaand aan de consultatie van de experts zullen de vragen van de referenten nog bij hen worden geverifieerd.

## **amikacine (Arikayce®), tweede bespreking**

23 november 2020

Zorginstituut Nederland  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

### FT-rapport

Dit is de tweede bespreking van het dossier amikacine liposomale suspensie voor inhalatie bij patiënten met MAC-longinfecties. Bij de eerste bespreking concludeerde de WAR dat het middel vooralsnog niet voldeed aan de stand van wetenschap en praktijk, vooral vanwege vragen over de klinische relevantie van de aanhoudende kweekconversie bij deze patiënten. De conceptrapporten zijn uitgestuurd naar de partijen en deze hebben allemaal gereageerd. De VAV was het eens met de concepteindconclusie dat het middel vooralsnog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De beroepsgroep, registratiehouder en patiëntenvereniging hebben aanvullende argumenten aangedragen om de klinische relevantie van de aanhoudende kweekconversie bij deze patiënten. De fabrikant heeft een klokstop van een maand aangevraagd.

Onze referentie  
2020054685

De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van het vorige rapport zijn:

- Het verschil in aanhoudende kweekconversie wordt nu als klinisch relevant gezien.
- Er is toegevoegd dat de SGRQ en 6MWT niet gevalideerd zijn om een verschil na behandeling aan te tonen bij patiënten met MAC-longinfecties.
- Er is beredeneerd waarom de patiëntenpopulatie uit de INS-212 studie overeenkomt met de Nederlandse populatie.
- Bij de toepasbaarheid is aangegeven dat de voorkeur van de fabrikant en de behandelaren uitgaat naar een toepassing in expertisecentra.

Op basis van deze reacties is de concepteindconclusie gewijzigd naar een meerwaarde van amikacine liposomale suspensie voor inhalatie als toevoeging aan een antibacterieel behandelingschema.

### *Bevindingen van de referenten*

- De referenten noemen het een lastig dossier. In het conceptrapport wordt nu benadrukt dat de St. George Respiratory Questionnaire niet is gevalideerd voor het ziektebeeld. Een Japans onderzoek toont echter aan dat deze goed correleert met relevante fysiologische maten. Geadviseerd wordt een genuanceerder standpunt in het rapport op te nemen, aangezien deze alleen niet is gevalideerd om een verschil na behandeling aan te tonen.
- Ongeveer 1 op de 8 patiënten bereikt kweekconversie. Het woord 'hoopvol' is niet gelukkig gekozen op pagina 27.
- Er wordt een studie geciteerd waarin de sterfte hoger is bij mensen met een kweekconversie. De beoordelaar geeft aan dat dit foutief is weergegeven en dat er sprake was van een numerieke mortaliteitsreductie.
- De kwaliteit van leven verbetert niet bij de patiënten. Dat is ook nauwelijks te verwachten, want alle patiënten hebben structurele longafwijkingen die niet zullen verbeteren.
- Er is een klein percentage dat kweekconversie heeft, wat zich niet vertaalt in een aangetoond betere overleving of kwaliteit van leven, maar wel in radiologische of longfunctiematen.

- De EMA stelt dat aanhoudende kweekconversie een cruciale uitkomstmaat is, de beroepsgroep stelt dat het een cruciale uitkomstmaat is voor de progressie van de ziekte. Kennelijk is de klinische relevantie van deze uitkomstmaat voor deze groep moeilijk aan te tonen.
- De uitkomstmaten van kwaliteit van leven zijn onvolkomen. Een gevalideerde uitkomstmaat (de NTM-module) lijkt er wel te zijn.
- De beroepsbeoefenaren zijn enthousiast over het middel. Ook verwijzen zij naar internationale richtlijnen waarin het als strong recommendation wordt aangedragen.
- Het WAR-lid vraagt zich af op er nog wel studies zullen worden gedaan naar de gevalideerde uitkomstmaat (de NTM-module) op kwaliteit van leven. Het is belangrijk dat de PRO's verder worden ontwikkeld. Het zou ongelukkig zijn als een studie naar kwaliteit van leven niet meer zal worden gedaan.
- Een conclusie trekken is lastig. De voorgestelde besluitvorming doet recht aan een aantal aanvullende overwegingen die nieuw zijn ingebracht, betreffende de studies die de relatie weergeven tussen aanhoudende kweekconversie en waardevolle uitkomstmaten.
- Er zijn nog wel een aantal onzekerheden. Het is een eerste studie. Het placebo-effect van verneveling is niet optimaal meegenomen in de vorige beoordeling.
- Het is wenselijk dat er nog een studie met een gelijkwaardig protocol wordt uitgevoerd ter bevestiging van relevante PRO's.
- Een WAR lid geeft aan te overwegen om een postmarketing onderzoek als voorwaarde te stellen voor het toekennen van een standaardvergoeding.

Zorginstituut Nederland  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

Onze referentie  
2020054685

#### *Discussie*

- De beoordelaar reageert dat de afweging lastig is, vandaar de aanvankelijk andere conclusie. De mortaliteitscijfers worden opnieuw bekeken, aangezien de percentages verkeerd gerapporteerd staan in het rapport
- Door de WAR wordt geadviseerd het rapport opnieuw door te nemen en meer nuances aan te brengen, en meer vraagtekens te plaatsen bij de onderliggende evidentie zonder de conclusie van tafel te halen. Het is duidelijk dat er niet veel anders te bieden is aan deze populatie. Dit argument wordt niet sterk bevonden.
- In het rapport moet goed naar voren komen dat het middel maar bij weinig mensen werkzaam is, en dat de vertaling naar het klinisch relevante eindpunt onzeker is.
- In de tekst en eindconclusie in het FK is onduidelijk wat wordt bedoeld met 'bij patiënten met beperkte behandelopties'. De beoordelaar verwijst naar de tekst in de geregistreerde indicatie.

Conclusie: De WAR kan leven met de stand van wetenschap op basis van de nieuwe argumentatie. In het rapport moet meer naar voren komen dat de onderliggende evidentie nog te beperkt is voor een uitspraak met overtuiging. In het FK wordt de term aanbevolen gebruikt, dat gaat te ver op basis van de voorliggende evidentie.

De beoordelaar herziet het rapport en past de terminologie 'aanbevolen' van het FK aan in 'heeft een plaats'. In de brief aan de fabrikant kan de aangevoerde nuancering worden opgenomen.

Zorginstituut Nederland  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

### BIA

De concept budgetimpactanalyse is uitgestuurd naar de verschillende partijen. De beroepsgroep en de fabrikant hebben hierop gereageerd en zij zijn het in grote lijnen eens met het conceptrapport. Zij hebben twee punten aangekaart:

Onze referentie  
2020054685

- Er is in de vorige versie van de BIA gerekend met een jaarlijkse groei van de prevalentie van NTM-longziekten van 20%. De beroepsgroep gaf aan dat dit aan de hoge kant was, en dat een groei rond 10% meer op zijn plaats is. De fabrikant heeft een percentage aangeleverd van 11,54% en dit is gebruikt in de huidige BIA. Het percentage is gebaseerd op een Amerikaanse studie en geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie.
- De fabrikant geeft aan dat een therapietrouw van 100% een overschatting is en heeft bronnen aangeleverd die een lagere therapietrouw ondersteunen. Uit de INS-212 studie komt naar voren dat therapietrouw rond de 85% lag. Het Zorginstituut gaat mee in een therapietrouw lager dan 100%.

De concepteindconclusie is als volgt gewijzigd: Rekening houdend met de verschillende aannames in de BIA zal opname op lijst 1B van het GVS van amikacine liposomale inhalatie suspensie bij behandeling van persisterende *Mycobacterium Avium*-complex longinfectie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 5,7 tot € 6,9 miljoen. Het gaat hierbij om 70 patiënten in het derde jaar na opname in het basispakket. Uitgaande van een gemiddelde behandelduur van 7,7 maanden zijn de kosten per patiënt ongeveer € 86.523, bij een behandelduur van 9,6 maanden zijn de kosten per patiënt ongeveer € 107.873.

### *Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen*

- Het rapport en de wijzigingen zijn duidelijk.
- De referent kan zich vinden in de daling van de prevalentiegroei.
- Een vraag naar aanleiding van de aanpassing in de patiënten aantallen in tabel 4 en 5. De therapietrouw is alsof zeven patiënten niet bestaan. Voorgesteld wordt een berekening te maken waarbij de lagere therapietrouw wordt toegepast op de kosten in plaats van het aantal patiënten. Het werkelijke aantal patiënten dat start met de behandeling blijft dan behouden.
- Wanneer ongebruikte flacons niet beschikbaar komen voor andere patiënten leidt dit tot een kostenstijging.
- Geadviseerd wordt aan de conclusie toe te voegen dat de meerkosten ten laste van het farmaciebudget afhankelijk zijn van de behandelduur.

### *Discussie*

- Opgemerkt wordt dat patiënten hetzelfde middel ook over een langere periode kunnen gebruiken. In het algemeen wordt bij de levering van middelen rekening gehouden met de houdbaarheid en

het gebruik. De kosten zullen naar verwachting omlaag gaan. De referent stelt daarop voor de kosten in de berekening te verwerken zodat de patiëntaantallen representatief blijven. De beoordelaar noemt dit een nuttige toevoeging aan het rapport.

- De therapietrouw zou consequent onderdeel gemaakt kunnen worden van elke BIA. ZIN geeft aan dat therapietrouw wordt meegenomen indien aangehaalde bronnen en data representatief zijn en van goede kwaliteit zijn. Dit is voor het FT-team overigens een punt van discussie. Voorgesteld wordt een scenario toe te voegen waarin geen rekening is gehouden met therapietrouw. De WAR verzoekt het Zorginstituut een standpunt in te nemen over het betrekken van therapietrouw in de BIA.

De beoordelaar verwerkt het commentaar van de WAR.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2020054685