Zorginstituut Nederland

Volgnummer: 2021029903

WAR CG notulen ferrimaltol (Feraccru®)

ferrimaltol (Feraccru®), eerste bespreking
22 februari 2021

FT-rapport
Ferrimaltol is een oraal ferri (Fe3+) ijzerpreparaat en is geregistreerd voor de behandeling van ijzergebrek. De fabrikant vraagt vergoeding voor patiënten die niet uitkomen met de beschikbare orale ferro (Fe2+) ijzerpreparaten vanwege onvoldoende effectiviteit en/of intolerantie. Binnen deze populatie claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met parenteraal toegediend ijzer.

Ferrimaltol is direct vergeleken met placebo binnen een populatie met inflammatoire darmziekte die volgens de fabrikant in het verleden niet succesvol is behandeld met een oraal ferro ijzerpreparaat.
De effecten van ferrimaltol in deze studie worden echter niet beschouwd als toepasbaar op een populatie waarbinnen behandeling met orale ferro ijzerpreparaten niet succesvol is gebleken. Een groot deel van de studiepopulatie had intolerantie (60-70%) als reden voor een niet succesvolle behandeling. De dosering van de voorgaande behandeling met oraal ferro ijzer is onbekend. De richtlijn geeft aan dat bijwerkingen vaak verdwijnen bij een dosisreductie. Daarnaast adviseert de recent herziene NHG richtlijn intermitterende i.p.v. dagelijkse toediening van orale ferro ijzerpreparaten vanwege een klinisch relevant lager risico op intolerantie.

Ferrimaltol is in een andere studie direct vergeleken met parenteraal ijzer binnen een populatie die niet specifiek had gefaald op een eerdere behandeling met oraal ferro ijzer. Omdat ferrimaltol derhalve is onderzocht in de brede populatie (niet specifiek na falen van een eerdere behandeling met oraal ferro ijzer), en vanwege de brede geregistreerde indicatie waarbij het NHG geen plaatsbepaling voor ferrimaltol heeft gedaan, is een vergelijking tussen ferrimaltol en orale ferro ijzerpreparaten door het Zorginstituut toegevoegd aan de beoordeling. Omdat ferrimaltol niet direct is vergeleken met een oraal ferro ijzerpreparaat betreft dit
een indirecte vergelijking tussen ferrimaltol en orale ferro preparaten, via de gemeenschappelijke vergelijkende behandelarmen met parenteraal ijzer. Uitkomsten hiervan zijn dat ferrimaltol waarschijnlijk inferieur is ten opzichte van parenteraal ijzer in het bereiken van een klinisch relevante verbetering van de hemoglobinespiegel. Daarnaast ontstaat er een klinisch relevant hoger risico op ongunstige effecten ten nadele van ferrimaltol. Deze conclusie kan ook worden getrokken in de onderzoeken waarin orale ferro ijzerpreparaten worden vergeleken met parenterale ijzerpreparaten.

Het Zorginstituut is tot de concepteindconclusie gekomen dat ferrimaltol bij de behandeling van volwassenen met ijzergebreksanemie na onvoldoende effectiviteit van orale ferro ijzerpreparaten een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van parenteraal ijzer

vanwege gebrek aan bewijs ter onderbouwing van de gunstige en ongunstige effecten van ferrimaltol binnen deze populatie. Tevens concludeert het Zorginstituut dat ferrimaltol een gelijke waarde heeft ten opzichte van orale ferro ijzerpreparaten.

Referenten

- Een referent is het eens met de concepteindconclusies en met de GRADE-analyse.
- Bedenkingen zijn er inzake ferrimaltol omdat het bewijs berust op kleine onderzoeken binnen specifieke patiëntengroepen. Het is een gemiste kans dat ferrimaltol niet direct is vergeleken met orale ferro ijzerpreparaten.
- Een referent is het in grote lijnen eens met het dossier.
- In overweging wordt gegeven een opbouw van de rapportage te kiezen die aansluit bij de drie claims van de fabrikant. De claims houden geen stand. Wat resteert zijn indirecte vergelijkingen, de evidence is zwak. Een deugdelijke onderzoekspopulatie is wenselijk.
- In de aanpassing voor het FK-tekst ontbreekt de gelijkwaardigheid van het ferripreparaat.
- Er kan geen sprake zijn van inconsistentie in de GRADE-tabel (pagina 37 van 40), het betreft één trial.
- Aan de fabrikant kan worden meegegeven dat een betere trial wenselijk is, deze is eenvoudig uit te voeren er zijn veel patiënten met een ijzergebreksanemie. Met een indirecte vergelijking hoeft geen genoegen te worden genomen.

Discussie

- De beoordelaar vraagt of de referent het eens is met de GRADE-analyse vanwege de beoordeling op basis van indirecte vergelijking.
- Een referent kan zich hierin vinden en wil het wel aannemen, al is het mager.
- Eens met de conclusie minderwaarde, dit type dossier is onder de maat. Een pleidooi richting de commissie om kritisch en streng te zijn bij de beoordeling.
- Een referent verwijst naar het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen. De effectiviteit van een geneesmiddel hoeft niet altijd voorop te staan, gebruiksgemak kan doorslaggevend zijn.
- In de fase van de beoordeling van een geneesmiddel ligt de verantwoordelijkheid bij de fabrikant voor de onderbouwing van de claim.
- Therapeutische minderwaarde wordt geconcludeerd omdat niet kan worden geconcludeerd dat het middel een gelijke waarde of een meerwaarde heeft. Het betekent in dit geval dat er geen waarde kan worden beoordeeld omdat de evidence mager is. Het betekent niet per definitie dat het een slechter middel is.
- Het Zorginstituut is voornemens binnenkort met een nieuw voorstel te komen inzake het begrip ‘minderwaarde’ .
- De beoordelaar merkt op dat bij de voorgestelde deelconcepteindconclusie voor een gelijke waarde ten opzichte van de orale ferro ijzerpreparaten het middel in het GVS zal komen

maar niet voor een meerprijs ten laste van het farmaciebudget ten opzichte van deze GVS-middelen. De gelijke waarde berust op de indirecte vergelijking van de onderzoeken waarin ferrimaltol is vergeleken met parenteraal ijzer en de onderzoeken waarin oraal ferro ijzer is vergeleken met parenteraal ijzer. In beide (vergelijkende) armen zijn dezelfde effecten zichtbaar.
- Het is te weinig om te zeggen dat het gelijke waarde is, qua gebruiksgemak is het minder gunstig. Ferrimaltol is niet onderzocht in een intermitterend doseringsschema. Gebruiksgemak is hier zwaarwegend.
- Voorgesteld wordt de vragen en overwegingen van de WAR voor te leggen aan de fabrikant. De vraag is in hoeverre de verandering in de ijzerhuishouding breed vertaalbaar is naar de populatie waarvoor de claim wordt neergelegd.

Conclusie
De WAR concludeert minderwaarde van ferrimaltol ten opzichte van parenteraal ijzer binnen een populatie die niet uitkomt met de beschikbare orale ferro (Fe2+) ijzerpreparaten en verzoekt daarnaast de fabrikant om een betere onderbouwing te leveren voor de effectiviteit van het middel in vergelijking met de orale ijzerpreparaten voor een brede populatie. Een directe vergelijking zou goed uitvoerbaar moeten zijn. Derhalve concludeert de WAR tevens dat ferrimaltol een minderwaarde heeft ten opzichte van orale ferro ijzerpreparaten.

De beoordelaar waardeert de GRADE-analyse extra af voor indirect bewijs.

BIA
In februari 2020 heeft het Zorginstituut een FE-vrijstelling gegeven. Op het moment van het maken van die BIA waren er veel twijfels over de plaatsbepaling van ferrimaltol, namelijk na falen op orale ferro ijzerpreparaten of in plaats van orale ferro ijzerpreparaten. In de BIA voor de FE-vrijstelling waren er drie scenario's doorgerekend. In de huidige BIA zijn er twee scenario's over. In het eerstelijnsscenario incidentie is het aantal patiënten geschat op basis van incidentiecijfers uit de NHG-standaard. Voor het eerstelijnsscenario prevalentie is er gebruikgemaakt van het aantal gebruikers uit de GIP-databank.

De marktpenetratie is gelijk in beide scenario's. Voor berekenen van de substitutie is een gewogen gemiddelde berekend voor de verschillende orale ijzerpreparaten met behulp van de gemiddelde verkoopprijzen rekening houdend met de DDD en het marktaandeel op basis van de GIP-data. Daarnaast is er aangenomen dat alle patiënten één behandeling per jaar krijgen met een behandelduur van 12 weken. Opname in het GVS van ferrimaltol bij volwassen patiënten met ijzergebrek zal daarmee gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 2,1 miljoen bij incidente patiënten en € 7,3 miljoen bij prevalente patiënten wanneer ferrimaltol als eerstelijnsbehandeling zal worden ingezet.

Referenten

- De referenten vragen of de patiëntaantallen alleen zijn gebaseerd op de volwassen populatie. Is er rekening mee gehouden dat voor dit nieuwe middel zwangere vrouwen van de indicatie worden uitgesloten?
- Voor het prevalentiedeel kan worden bedacht dat patiënten die voorbehandeld zijn met andere orale preparaten mogelijkerwijs al twee keer hebben gefaald en in aanmerking komen voor parenterale ijzerpreparaten.
- De marktpenetratie zou voor het scenario van prevalente patiënten iets lager kunnen zijn dan voor de incidente patiënten.
- ZIN heeft voor de marktpenetratie lagere cijfers aangenomen dan waar de beroepsgroep van uitgaat. In overweging wordt gegeven hiervoor expliciet een motivatie op te nemen in het rapport.

Discussie

- De beoordelaar geeft aan dat ijzergebreksanemie vooral voorkomt bij vrouwen tussen 15 en 50 jaar. De verwachting is dat de incidentie daar hoger ligt. De incidentie bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet bekend.
- De gebruikte marktpenetratie van het Zorginstituut is niet lager maar juist hoger (naar boven afgerond) dan waar de beroepsgroep vanuit ging.
- De beoordelaar vraagt wat de mening van de overige WAR-leden is over de lagere marktpenetratie voor de prevalente groep. Dit kan ook aan de beroepsgroep worden voorgelegd. De WAR is van mening dat dit een lastige vraag is. De inschatting kan gehandhaafd worden.
- Uitsluiting van zwangere vrouwen komt vaker voor in onderzoeken, in het algemeen houdt ZIN hiermee geen rekening.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021029903

Antwoordbrieven
In de eerste bespreking over ferrimaltol werd al geconcludeerd dat ferrimaltol niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk ten opzichte van intraveneus toegediend ijzer en ten opzichte van orale ferro ijzerpreparaten, vanwege gebrek aan bewijs. NHG en de VAV-werkgroep Farmacie onderschrijven deze conclusie. Van de Patiëntenfederatie is geen reactie ontvangen.

Naar aanleiding van de conceptconclusie heeft de registratiehouder de claim geherformuleerd naar een smallere populatie, namelijk patiënten met inflammatoire darmziekte die vanwege een ontstoken darmwand oraal ijzer niet in de darm kunnen opnemen. Voor deze groep zou ferrimaltol meerwaarde hebben boven intraveneus toegediend ijzer.

ZIN heeft hierover overlegd met de NVMDL, en notulen van dat overleg zijn bij de stukken gevoegd. Op basis van het overleg is geconcludeerd dat ferrimaltol ook voor deze groep niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Alle studies met ferrimaltol zijn gedaan bij patiënten met een lage ziekteactiviteit. De mate van darmontsteking is bij hen niet gemeten. De NVMDL acht een vergelijkende studie tussen oraal ferro-ijzer, ferrimaltol en IV-ijzer bij patiënten met een actieve inflammatoire darmziekte noodzakelijk om de therapeutische waarde van ferrimaltol goed in beeld te brengen.

In de brief aan het NHG wordt per abuis gesproken van de "verdraagzaamheid" van het middel, waar "verdraagbaarheid" bedoeld wordt. De referenten kunnen zich voor het overige vinden in de antwoordbrieven.

FT-rapport

Referenten
- De referenten kunnen zich vinden in de conclusie dat ferrimaltol ook voor de aangepaste patiëntpopulatie niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk;
- De standpunten van NHG en NVMDL kunnen uit de samenvatting op pagina 7 worden weggelaten. Dat geldt ook bij de eindbeoordeling op pagina 31;
- Op pagina 17 staat in de tabel twee keer "volwassenen met inflammatoire darmziekte" als patiëntengroep genoemd;
- Op pagina 17 dient bij de controle-interventie de gangbare dosering van tweemaal 200 mg per week toegevoegd te worden;
- Het rapport is erg uitgebreid. Dat komt omdat veel tekst is gewijd aan de indirecte vergelijking tussen ferrimaltol en orale ferro-ijzerpreparaten. De referenten suggereren om deze indirecte vergelijking geheel uit het rapport weg te laten. Dat zal de leesbaarheid ten goede komen.

De opsteller zal het rapport aanpassen op basis van de geleverde input.