

Nederlands Zorgautoriteit
t.a.v. mr. drs. T.W. Langejan
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
19 mei 2011

Ons kenmerk
ZA/2011047667

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
micafungine (Mycamine®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake micafungine (Mycamine®) voor de behandeling van invasieve candidiasis, zowel bij volwassenen als kinderen (incl. neonaten) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de "Beleidsregel dure geneesmiddelen" bij CVZ gedeponeerd in een brief van 20 april 2010 (10000202/hk.hp).

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft inmiddels gerapporteerd over de kostenprognose van micafungine (Mycamine®) bij de indicatie invasieve candidiasis.

De resultaten van de beoordeling van de CFH treft u aan in het bijgevoegde rapport. In het rapport is voor zover nodig het commentaar van de geraadpleegde partijen op een eerdere concept-versie verwerkt.

Het CVZ adviseert om micafungine voor de indicatie invasieve candidiasis niet op te nemen in de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen, omdat niet voldaan wordt aan het kostencriterium.

De therapeutische waarde van micafungine is nog niet beoordeeld. Cruciaal in de beoordeling van de therapeutische waarde en daarvan afgeleide kostenprognose is de plaats die micafungine in de meest recente SWAB richtlijn (2008) van de beroepsgroep voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties heeft. De SWAB ziet voornamelijk uitsluitend een plaats voor mycamine indien andere antifungale middelen niet in aanmerking komen. Dit advies is mede gebaseerd op de waarschuwing in de 1B tekst van micafungine. In de praktijk heeft micafungine geen of een zeer beperkte plaats in de behandeling.

Naar schatting komen er 40 tot 140 patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling met micafungine. Dit zijn patiënten met een invasieve candidiasis die in aanmerking komen voor een behandeling met een echinocandine en waarbij niet wordt uitgekomen met caspofungine of anidulafungine.

De kosten van gebruik van micafungine bedragen €5.675 per persoon. Hiermee komen de totale geprognosticeerde kosten op 0,2 tot 0,8 miljoen per jaar. Opname van micafungine voldoet hiermee niet aan het kosten criterium van 2,5 miljoen per jaar.

In het vertrouwen u hiermede voldoende te hebben ingelicht,

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

Kostenprognose van opname van micafungine (Mycamine®) voor invasieve candidiasis in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor de echinocandine micafungine (Mycamine®) voor de behandeling van patiënten met invasieve candidiasis. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. In deze kostenprognose worden de totale kosten van micafungine geschat, waarbij de eerder uitgebrachte kostenprognose voor de echinocandinen, anidulafungine (Ecalta®) en caspofungine (Cancidas®), beiden geregistreerd voor invasieve candidiasis als uitgangspunt wordt genomen.

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 meerwaarde 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

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Micafungine is geïndiceerd voor:

Volwassenen, adolescenten ≥ 16 jaar en ouderen:

- Behandeling van invasieve candidiasis.
- Behandeling van oesofageale candidiasis bij patiënten voor wie intraveneuze therapie geschikt is.
- Profylaxe van Candida-infectie bij patiënten die allogene hemopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/ μl) gedurende 10 dagen of langer.

Kinderen (inclusief neonaten) en adolescenten < 16 jaar:

- Behandeling van invasieve candidiasis.
- Profylaxe van Candida-infectie bij patiënten die allogene hemopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/ μl) gedurende 10 dagen of langer.

Bij de beslissing micafungine te gebruiken dient rekening gehouden te worden met het potentiële risico voor de ontwikkeling van levertumoren. Micafungine dient daarom uitsluitend te worden gebruikt als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen¹.

De aanvrager vraagt uitsluitend opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen aan voor de indicatie invasieve candidiasis.

Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van micafungine is nog niet beoordeeld. Cruciaal in de beoordeling van de therapeutische waarde, en de daarvan afgeleide kostenprognose, is de plaats die micafungine in de behandelrichtlijnen van de beroepsgroep heeft. In de meest recente SWAB richtlijn voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties uit 2008 ziet de SWAB vooralsnog geen plaats voor micafungine in de antifungale therapie voor invasieve candidiasis. Dit advies is gebaseerd op de waarschuwing in de 1B tekst van micafungine. Overigens was micafungine in 2008 nog niet verkrijgbaar in Nederland². De recente SWAB richtlijn is actueel, micafungine wordt in de praktijk niet veel voorgeschreven, doorgaans zijn alternatieve antifungale middelen beschikbaar.

Als we uitgaan van het advies mycamine uitsluitend te gebruiken als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen, en daarmee de registratie en de SWAB richtlijn uit 2008 volgen, zal micafungine geen therapeutische gelijke waarde met de andere echinocandinen hebben. De geregistreerde indicatie van micafungine is breder dan die van anidulafungine en caspofungine, zo is alleen micafungine voor neonaten geregistreerd. Micafungine zal in deze groep niet eerder dan de andere echinocandinen worden ingezet, gezien het SWAB advies en het SWAB beleid waarbij behandelingsadviezen voor kinderen zijn gebaseerd op die van volwassenen². In de praktijk heeft micafungine geen of een zeer beperkte plaats in de behandeling. Op basis van het totaal aantal patiënten kan een inschatting van de kosten worden gemaakt.

2.2 Aantal patiënten

Voor een bepaling van het aantal patiënten dat in aanmerking kan komen voor behandeling met een echinocandine kan in eerste instantie het aantal patiënten met invasieve candidiasis dat in aanmerking komt voor behandeling worden geschat. Er is een recente Nederlandse studie in voornamelijk academische ziekenhuizen waarbij een incidentie van 0,82 infecties per 10.000 patiëntendagen wordt geschat³. Indien zou worden uitgegaan van het aantal opnamedagen in alle Nederlandse ziekenhuizen (ruim 11 miljoen in 2006, LMR, www.prismant.nl/Informatie-expertise/Thema's/Ziekenhuisstatistieken) zou dat betekenen dat er jaarlijks 940 patiënten zouden worden opgenomen met invasieve candidiasis. Andere Nederlandse gegevens geven een incidentieschatting tussen 0,32 en 0,74 per 10.000 patiëntendagen, dat betekent dus tussen de 350 en 820 patiënten met invasieve candidiasis per jaar^{4,5}. De aanvrager van caspofungine geeft aan dat hij twee experts geraadpleegd heeft waarbij één expert een schatting van een marktonderzoek (geen referentie!) van 1.500 opnames voor invasieve candidiasis onderschrijft. De CFH geeft de voorkeur aan gepubliceerde gegevens en om die reden wordt uitgegaan van 940 patiënten per jaar.

Deze aantallen beschrijven het totale aantal patiënten met invasieve candidiasis; slechts een beperkt gedeelte zal in aanmerking komen voor behandeling met een echinocandine zoals caspofungine of anidulafungine, hierbij gaat het om patiënten met minstens één van de volgende kenmerken (www.swab.nl; SWAB richtlijnen voor behandeling invasieve schimmelinfecties²):

- hemodynamisch instabiel of ernstig ziek;
- indien een patiënt is voorbehandeld met een azol;
- een gekweekte *Candida*-species die niet of minder gevoelig is voor fluconazol;
- therapiefalen na behandeling met fluconazol;
- met een vastgestelde *Candida krusei* of - *glabrata*;

De aanvrager van caspofungine heeft twee experts, een microbioloog en arts-infectioloog, gevraagd om te schatten welk percentage van de patiënten met invasieve candidiasis in aanmerking zou komen voor behandeling met een echinocandine. De schattingen variëren tussen de 40 en 50%. Ook in de reactie van Kullberg op de CFH-conceptrapportage voor anidulafungine wordt een percentage van 50% genoemd. Dat betekent dat tussen 376 en 470 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een echinocandine.

Een alternatief is om het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met een echinocandine te schatten met behulp van de gegevens over het aantal patiënten dat heden wordt behandeld met caspofungine. Aangezien caspofungine al sinds 2001 beschikbaar is geven deze gegevens een goede indicatie van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met een echinocandine. Gegevens uit Farminform (geleverd door de aanvrager van anidulafungine) geven aan dat er totaal per jaar (2006-2007) 4.869 behandeldagen met caspofungine zijn. Gegevens uit de LMR (www.prismant.nl/Informatie-expertise/Thema's/Ziekenhuisstatistieken) geven aan dat voor de hoofddiagnose candidiasis (ICD 116) een patiënt gemiddeld 12,1 dagen is opgenomen. Dat zou betekenen dat ongeveer 400 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een echinocandine. Dit aantal patiënten ligt tussen de schattingen van het aantal patiënten op basis van de percentages van de geraadpleegde experts.

De aanvrager van micafungine presenteert de gegevens uit Farminform voor 2009, zijnde 14.653 behandeldagen met caspofungine en 2208 behandeldagen met anidulafungine. Dit resulteert bij een gemiddelde opnameduur van 12,1 dagen in 1378 patiënten die behandeld werden met caspofungine (1210) en anidulafungine (168). Deze hogere aantallen patiënten komen overeen met de mening van twee experts en de SWAB die het jaarlijks aantal behandelde patiënten met een echinocandine voor invasieve candidiasis een stuk hoger inschatten dan 400.

Voor deze doorrekening wordt dan ook uitgegaan van **1378** patiënten.

2.3. Gebruik buiten de indicatie

Aangezien de behandeling met een echinocandine plaatsvindt in een streng geprotocolleerde omgeving en bij een zeer beperkte patiëntengroep lijkt het risico van gebruik buiten het indicatiegebied klein.

2.4. Dosering en duur van het gebruik

Anidulafungine: op dag 1 wordt 200 mg toegediend, daarna wordt elke dag 100 mg toegediend. De apothekers inkoopprijs is €418 per flacon van 100 mg (G-standaard mei 2010). Gezien de gemiddelde opnameduur van 12,1 dagen zijn de kosten per persoon $1 \cdot 836 + 11.1 \cdot 418 = €5.476$.

Caspofungine: op dag 1 wordt 70 mg toegediend, daarna wordt elke dag 50 mg toegediend. De apothekers inkoopprijs is €460 per flacon van 50 mg en €586 per flacon van 70 mg (G-standaard mei 2010). Gezien de gemiddelde opnameduur van 12,1 dagen zijn de kosten per persoon $1 \cdot 586 + 11.1 \cdot 460 = €5.692$.

Micafungine: vanaf dag 1 wordt 100mg toegediend. De apothekers inkoopprijs is €469 per flacon van 100 mg (G-standaard mei 2010). Gezien de gemiddelde opnameduur van 12,1 dagen zijn de kosten per persoon $12.1 \cdot 469 = €5.675$.

De kosten van gebruik van micafungine bedragen €5.675.

3. Kostenprognose

Het is op dit moment onduidelijk welk gedeelte van de patiënten in aanmerking komt voor behandeling met micafungine indien men niet uitkomt met caspofungine of anidulafungine. De verwachting is dat dit een klein percentage (<10%) is van het oorspronkelijke aantal geschatte patiënten. Dat betekent dat maximaal 138 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling. De totale geprognosticeerde kosten bedragen dan 0,8 miljoen per jaar. Opname van micafungine voldoet hiermee **niet** aan het kosten criterium van 2.5 miljoen per jaar.

4. Referenties

1. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mycamine/emea-combined-h734nl.pdf>
2. [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/8E1093C19DED1F11C1257594004211FE/\\$FILE/Richtl%20schimmelinfec.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/8E1093C19DED1F11C1257594004211FE/$FILE/Richtl%20schimmelinfec.pdf)
3. Verduyn LF, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls C, Schultz C, Verbrugh HA et al. Trends in fungaemia and antifungal susceptibility in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64(7):236-242
4. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(5):359-366
5. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(12):909-912

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 februari 2011.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: micafungine (Mycamine®)

Aanvraag: BDG

Besproken op: 28 juni 2010 en 28 februari 2011

28 juni 2010

Beoordeling micafungine (Mycamine®;BDG; invasieve candidiasis) CFH 76/1999

Inleiding

Het betreft de concept-kostenprognose van het geneesmiddel micafungine ten behoeve van opname op de beleidsregel dure geneesmiddelen. Van doorslaggevend belang is de plaats van micafungine in de behandeling van invasieve candidiasis. Gelet op de waarschuwing in de EPAR ten aanzien van het risico op levertumoren zag de SWAB in 2008 vooralsnog geen plaats voor micafungine. In een stuk in Clinical Practice van september 2009 stelt prof. dr. Verweij, tevens lid van de SWAB, dat de SWAB inmiddels een gelijke plaats voor de drie echinocandinen ziet. Deze stelling is niet verifieerbaar, via de SWAB website of anderszins.

Ter discussie staat de plaats van micafungine in de behandeling van invasieve candidiasis. Of het klopt dat het aantal patiënten dat behandeld wordt voor invasieve candidiasis met een echinocandinen stijgt? De gegevens van Farminform uit 2009 resulteren in 1378 behandelde patiënten tegen ongeveer 400 op basis van gegevens uit 2006/2007

Discussie

Afhankelijk van de plaatsbepaling van micafungine ten opzichte van de andere echinocandines, anidulafungine en caspofungine, is een andere uitwerking nodig. De Commissie kent de studies niet waarmee onderbouwd wordt of micafungine eenzelfde plaats heeft als de andere middelen zoals door prof. dr. P.E. Verweij wordt gesteld in een stuk in Clinical Practice van september 2009.

Conclusie

Voordat de vraag aan de SWAB wordt voorgelegd of er voor drie echinocandinen eenzelfde plaats is of dat micafungine zich onderscheidt, wordt de inhoudsdeskundige binnen de CFH geraadpleegd.

28 februari 2011

Agendapunt 15

Micafungine (Mycamine®;BDG; invasieve candidiasis) CFH 167/13

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Na bespreking in de CFH-vergadering van oktober 2010 is de kostenprognose uitgestuurd naar de belanghebbende partijen. De fabrikant heeft vervolgens een klokstop aangevraagd. Zowel de fabrikant als de SWAB stellen dat het aantal potentiële patiënten, dat in aanmerking komt voor behandeling met een echinocandine voor invasieve candidiasis, rond de 1400 per jaar ligt. In de kostenprognose is dit getal nu aangehouden voor de doorrekening. De reacties van de fabrikant en de beroepsgroep hebben niet geleid tot een aanpassing van de therapeutische waarde. Dit betekent dat het secretariaat de Commissie in overweging geeft om het oordeel van de orde van grootte van de kostenprognose niet te wijzigen. Daarmee blijft de kostenprognose onder de € 2,5 mio.

Het secretariaat wil de Commissie in overweging geven om de NVZ, die de aanvrager bij dit dossier is, te adviseren het huidige dossier terug te trekken. Reden van dit advies is dat later dit jaar de SWAB de herziene richtlijn publiceert waarin de drie echinocandines waarschijnlijk eenzelfde plaats in de behandeling krijgen. Het is dan zinvol om het geactualiseerde dossier opnieuw in te dienen.

Discussie

Bij de dosering en duur van het gebruik staat dat de gemiddelde opnameduur 12,1 dagen is. Naar aanleiding van de vraag van de Commissie of er geen recentere gegevens zijn, waarin een lagere opnameduur wordt gegeven, geeft het secretariaat aan dat geen recentere gegevens bekend zijn. Wanneer het dossier echter opnieuw behandeld zou moeten worden, zou aan dit gegeven aandacht besteed moeten worden.

Het percentage van < 10% van de patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met micafungine, indien men niet uitkomt met caspofungine of anidulafungine, is een schatting die arbitrair is genomen en waar ook bij eerdere behandeling van het rapport door de Commissie uitgebreid en meerdere keren over is gesproken. Ook is hierover apart advies aan de SWAB gevraagd.

De verwachting is dat wanneer de nieuwe richtlijn uitkomt micafungine, caspofungine en anidulafungine op een gelijke plaats komen, waardoor de middelen ten aanzien van het FT-deel en de vraagstelling doelmatigheidstoets samen beoordeeld kunnen worden en hierdoor het kostencriterium van 2.5 miljoen per jaar wordt gehaald.

Concept-brieven

In de brief aan de fabrikant en de SWAB, de alinea over het advies aan de NVZ, om het dossier terug te trekken wordt de intentie van dit advies opgenomen om dit op deze wijze te verduidelijken.

Besluit

De commissie stemt in met de kostenprognose en met de voorgestelde procedure van het secretariaat om de NVZ te adviseren het huidige dossier terug te trekken. De concept-brieven worden aangepast zoals besproken.