

Kostenprognose van opname van liposomaal cytarabine (Depocyte®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ opnieuw verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor liposomaal cytarabine (Depocyte®) voor de behandeling van patiënten met lymfomateuze meningitis in de periode tussen 2008 en 2010. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebepaling 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. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

In 2007 heeft NZa een eerder verzoek gedaan aan het CVZ om een advies uit te brengen over de geprognoseerde kosten voor liposomaal cytarabine (Depocyte®). Op basis van de toen beschikbare gegevens kwam de CFH tot het oordeel dat de geprognoseerde kosten niet voldeden aan het kostencriterium. Vervolgens heeft de aanvrager in 2008 een nieuw verzoek ingediend bij het NZa waarbij wordt geclaimd dat op basis van nieuwe gegevens de geprognoseerde kosten wel voldoen aan het kostencriterium.

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

In het beperkte klinische onderzoek dat is verricht met liposomaal cytarabine is niet aangetoond dat dit middel een statistisch significant betere kwaliteit van leven geeft dan behandeling met standaard cytarabine.^{1,2} Een meerwaarde van liposomaal cytarabine kan worden toegekend bij de intrathecale behandeling van lymfocytair meningitis door de veel minder frequente toediening (6 versus 18 injecties). Door het kleinere aantal injecties neemt de kans op injectie-gerelateerde complicaties af. Ook is plaatsing van een Ommaya reservoir, hetgeen een neurochirurgische ingreep behoeft, in de meerderheid van de gevallen niet noodzakelijk.

2. Uitgangspunten

2.1 Therapeutische waarde

Bij de behandeling van lymfomateuze meningitis heeft liposomaal cytarabine een therapeutische meerwaarde boven standaard cytarabine.

2.2 Aantal patiënten

Op basis van gegevens uit Nederlandse kankerregistraties (www.ikcnet.nl, 2003) wordt geschat dat er jaarlijks gemiddeld 3250 nieuwe lymfomen worden gediagnosticeerd. Ongeveer 10 procent van deze patiënten ontwikkelen lymfomateuze meningitis.^{3,4} Dat betekent dat er in theorie maximaal 325 patiënten in aanmerking zouden komen voor behandeling met liposomaal cytarabine, maar op dit moment is onduidelijk welk percentage van deze patiënten in de dagelijkse praktijk zal worden behandeld met dit geneesmiddel. Aangezien er patiënten zullen zijn die zullen stoppen met behandeling of vroegtijdig overlijden is het aannemelijk dat slechts een beperkt percentage van de patiënten met lymfomateuze meningitis met liposomale cytarabine behandeling zal starten. De fabrikant geeft aan dat een Delphi panel is gebruikt om het percentage patiënten, dat met

liposomaal cytarabine behandeling zal starten, te schatten. Hoewel het hier niet om een Delphi panel, maar om een expert opinie, gaat, is de door de experts voorgestelde range (50-75%) door de CFH gebruikt. De Landelijke Werkgroep Neuro-oncologie komt tot een vergelijkbare schatting (65-70%) in haar commentaar op de heroorbeoordeling van liposomaal cytarabine. Dat betekent dat tussen de 163 en 244 patiënten in aanmerking komen voor liposomaal cytarabine. Opvallend is dat de verwijzingen, die waren opgenomen in de versie van het dossier dat is ingediend in 2007, naar het aantal verkochte ampullen in 2006 in een aantal Europese landen niet meer zijn opgenomen in het huidige dossier. Om die reden is het dus niet mogelijk om dit aantal geschatte patiënten te vergelijken met gegevens uit andere Europese landen.

Dosering en duur van het gebruik

De resultaten gerapporteerd in de klinische studie¹ geven aan dat de patiënten gemiddeld 5.5 behandelingscycli, en dus 5.5 ampullen, zullen ontvangen. De aanvrager stelt dat op basis van de in het SPC genoemde maximale aantal van 10 cycli en de opinie dat patiënten na de introductie van een nieuw product uitgebreider zullen worden behandeld dan in de klinische studie dat het gemiddelde aantal behandelingscycli in de Nederlandse praktijk hoger (7.5 cycli) ligt dan in de klinische studie. De CFH is van oordeel dat deze stelling van de aanvrager niet onderbouwd is en dat daarom het gemiddeld aantal cycli uit de klinische studie voor de kostenprognose zal moeten worden gebruikt.

Off-label use

De aanvrager geeft aan dat er een risico is dat liposomaal cytarabine zal worden voorgeschreven buiten de indicatie omdat ook bij de behandeling van neoplastische meningitis met liposomaal mogelijk een verbetering werd aangetoond.⁵

Kosten

Liposomaal cytarabine kost €1.750 per injectie (behandelingscyclus). Een behandelkuur van 5,5 behandelingscycli kost per gemiddelde patiënt €9.625.

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar 163 tot 244 patiënten in aanmerking voor behandeling met liposomaal cytarabine. Gebruik van liposomaal cytarabine kost dus tussen de € 1.569.000 en €2.349.000 per jaar. De geprognosticeerde kosten van liposomaal cytarabine voldoen hiermee niet aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium van 0.5% van de kosten van het totale intramurale geneesmiddelenbudget.

4. Referenties

1. Glantz MJ, LaFollette S, Jaecle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999; 17(10):3110-3116.
2. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. *Biological Therapy of Lymphoma* 2003; 6(1):10-14.
3. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3605-3613.
4. DeAngelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. *Cancer Invest* 2005; 23(2):145-154.
5. Glantz MJ, Jaecle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5(11):3394-3402.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juli 2008.

Vraagstelling doelmatigheidstoets liposomaal cytarabine (Depocyte®) bij lymfomateuze meningitis

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de herbeoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor liposomaal cytarabine voor de behandeling van lymfomateuze meningitis.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van lymfomateuze meningitis (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Patiënten met lymfomateuze meningitis.
Vergelijkende behandeling	De gebruikelijke behandeling voor lymfomateuze meningitis is vrij cytarabine of methotrexaat.
Effectiviteit	Aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaren (QALY's); aantal gewonnen levensjaren.
Kosten	Directe medische kosten (t=0). Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar zullen ook de directe niet-medische en indirecte niet-medische kosten (maatschappelijk perspectief) worden meegenomen.
Incrementele kosten-effectiviteit	Kosteneffectiviteitsanalyse KEA (kosten per gewonnen effect) en KUA kostenutiliteitsanalyse (kosten per QALY).
Model (t=0 jaar)	Een besliskundig model waarbij patiënten per behandelarm (liposomaal cytarabine en vrij cytarabine) worden onderverdeeld in patiënten met Ommaya en zonder Ommaya reservoir en vervolgens in responders en non-responders. De tijd na behandeling die een patiënt progressievrij of met progressie doormaakt wordt uiteindelijk gebruikt om het aantal gewonnen levensjaren en/of QALY's te berekenen.
Tijdshorizon	Levenslang.
Doelmatigheidsindicatie	De doelmatigheidsindicatie is uitgedrukt in kosten per QALY en kosten per gewonnen levensjaar en is gebaseerd op de registratiestudie van liposomale cytarabine en Belgische kostengegevens geanalyseerd met behulp van het beschreven model.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van liposomaal cytarabine wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
Gegevensverzameling doelmatigheid	Patiënten met lymfomateuze meningitis die behandeld worden met liposomaal cytarabine in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk zullen geïncludeerd worden in de Nederlandse prospectieve studie. Gegevens over patiënten die

behandeld worden met vrij cytarabine of methotrexaat zullen prospectief (indien mogelijk) of retrospectief worden verzameld.

Van deze patiënten zal informatie worden verzameld over:

- de diagnose (primaire tumor, lymfomateuze meningitis) en overige patiëntkenmerken;
- gebruik van liposomaal cytarabine (dosering, datum), gebruik Ommaya reservoir, andere medicatie, radiotherapie;
- klinisch beloop, symptomen lymfomateuze meningitis, progressie, overleving, bijwerkingen;
- kwaliteit van leven (Karnofsky Performance Score, EQ5D).

***Gegevensverzameling
doeltreffende toepassing***

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van liposomaal cytarabine in Nederland zijn:

- diagnose patiënt (primaire tumor, lymfomateuze meningitis) en overige patiëntkenmerken (demografie);
- gebruik van liposomaal cytarabine (aantal en frequentie injecties), gebruik Ommaya reservoir;
- klinisch beloop, overleving, kwaliteit van leven, progressie, bijwerkingen;
- comediatie, radiotherapie, comorbiditeit.

Model (t=3 jaar)

Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar zal gebruik worden gemaakt van een Markov model waarbij de gezondheidstoestanden progressievrij, progressie en dood zullen worden opgenomen.

***Duur
gegevensverzameling
Randvoorwaarden en
knelpunten***

Maximaal 2.5 jaar.

Knelpunten en randvoorwaarden die van belang zijn voor de uitvoering van het uitkomstenonderzoek:

- documenteren van voldoende patiëntgegevens;
- onduidelijkheid over deelname van centra aan studie;

***Lopend onderzoek en
aanvullende gegevens***

Er zijn geen lopende onderzoeken en/of aanvullende gegevens die gebruikt kunnen worden bij de uitvoering van het uitkomstenonderzoek.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis vooralsnog onvoldoende is uitgewerkt. De CFH is van oordeel dat de aanvrager het Markov model dat gebruikt zal gaan worden op t=3 jaar in meer detail zal moeten uitwerken.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ opnieuw verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van liposomaal cytarabine (Depocyte®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van liposomaal cytarabine, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor liposomaal cytarabine is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Liposomaal cytarabine heeft een therapeutische meerwaarde boven standaard cytarabine bij de behandeling van lymfomateuze meningitis. In 2007 heeft NZa een eerder verzoek gedaan aan het CVZ om een advies uit te brengen over de vraagstelling doelmatigheidstoets voor liposomaal cytarabine (Depocyte®). Op basis van de toen beschikbare gegevens kwam de CFH tot een onvoldoende beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets. Vervolgens heeft de aanvrager in 2008 een nieuw verzoek ingediend bij het NZa waarbij wordt geclaimd dat op basis van de opmerkingen van de CFH de vraagstelling doelmatigheidstoets voldoende is aangepast.

De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over het doelmatige gebruik van het middel in Nederland mogelijk is. 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;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk;
- 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 3 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 liposomaal cytarabine in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft geen specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van liposomaal cytarabine uitgevoerd. De CFH heeft op 11 april 2008 additioneel literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van liposomaal cytarabine uitgevoerd in PubMed, EMBASE en OHE-HEED/HTA databases met zoektermen 'liposomal cytarabine' or 'depocyte' or cytarabine in combinatie met de

zoektermen 'cost' or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility' EN 'lymphomatous meningitis'. Geen additionele publicaties zijn gevonden. Een additionele search met dezelfde zoektermen in Google leverde één additionele publicatie op: een rapport van de Scottish Medicines Consortium van 8 april 2005.⁴ In dit rapport wordt het gebruik van liposomaal cytarabine voor de behandeling van lymfomateuze meningitis niet aanbevolen voor vergoeding omdat het effect op symptoomverbetering onduidelijk is gedefinieerd en de kosteneffectiviteit niet aangetoond is.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van liposomaal cytarabine bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in liposomaal cytarabine in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de 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 liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van liposomaal cytarabine in 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 liposomaal cytarabine 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 liposomaal cytarabine 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=3 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 liposomaal cytarabine in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt; de doelmatigheidsindicatie is beschreven op basis van een Belgisch rapport⁵ en daarnaast heeft de aanvrager een uitgebreide beschrijving van het uitkomstenonderzoek toegevoegd.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid en de relatie tussen de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek voldoende heeft uitgewerkt in een model en uitkomstenonderzoek.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in het rapport 'Health Economic Evaluation of DepoCyte in Lymphomatous Meningitis in Belgium'.⁵

4.1. *Patiëntenpopulatie*

De vaststelling van de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op klinische studiegegevens uit de registratiestudie, die zijn beschreven in twee publicaties.^{6,7} In deze klinische studie zijn de

met liposomaal cytarabine behandelde patiënten bij lymfomateuze meningitis vergeleken met patiënten die zijn behandeld met vrij cytarabine. Het gaat hierbij altijd om patiënten met histologisch bewezen lymfomen met een positieve liquor en een Karnofsky Performance Score > 50%.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is liposomaal cytarabine vergeleken met vrij cytarabine. Er is geen vergelijking gemaakt met methotrexaat.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaten gebruikt in de doelmatigheidsindicatie zijn overleving en kwaliteit van leven; op basis van de time trade off methode heeft een panel van 6 klinische experts de utiliteiten vastgesteld voor progressie en geen progressie. Op basis van de overleving, utiliteiten en de kosten worden vervolgens de incrementele kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en de incrementele kosten per gewonnen QALY (IKUR) berekend.

Bij de vaststelling van de kosten worden alleen directe medische kosten meegenomen.

Kosten omvatten:

- behandelkosten (medicatie - en procedurekosten);
- kosten met betrekking tot het Ommaya reservoir;
- kosten voor vervanging van Ommaya reservoir.

Bijzondere aandacht is er bij de kostenbepaling voor het Ommaya reservoir, een reservoir dat wordt ingebracht onder de hoofdhuid met een catheter naar de hersenholten zodat de chemotherapeutica rechtstreeks in de cerebrospinale vloeistof kunnen worden geïnjecteerd. De plaatsing van dit reservoir vereist een neurochirurgische ingreep en kan leiden tot infecties en problemen bij de plaatsing. De aanvrager claimt dat het gebruik van liposomaal cytarabine de plaatsing van het Ommaya reservoir overbodig maakt en zo tot een aanzienlijke kostenbesparing leidt.

4.4. Tijdshorizon

De tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is levenslang.

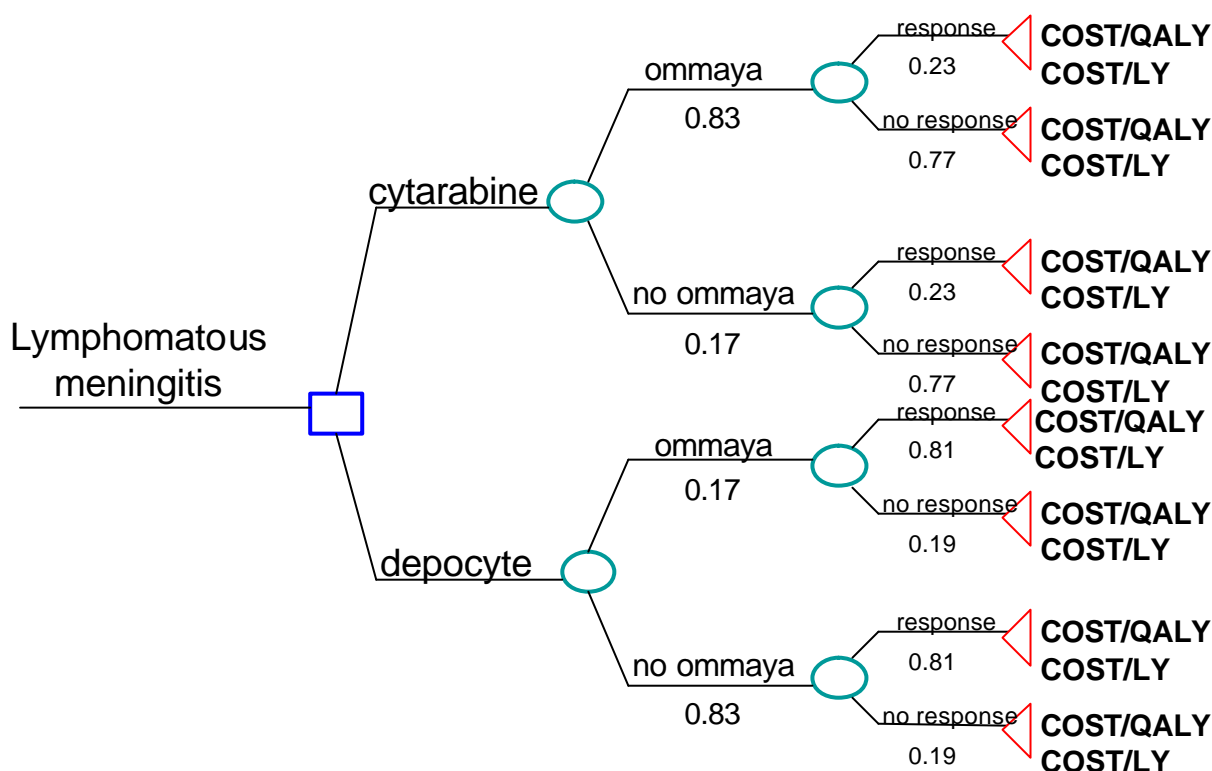
4.5. Model

De aanvrager heeft een elektronische versie van het model toegevoegd aan het rapport. Het gaat om een beslistkundig model (zie figuur 1). De volgende uitgangspunten zijn hierbij gebruikt:

- patiënten worden per behandelarm (liposomaal cytarabine en vrij cytarabine) onderverdeeld in Ommaya en geen Ommaya reservoir en vervolgens in responders en non-responders;
- gemiddelde overleving, tijd zonder progressie en tijd in progressie worden geschat voor responders en non-responders;
- verwachte overleving (in jaren) in de met liposomaal en vrije cytarabine behandelde patiënten wordt berekend op basis van de verdeling in responders en non-responders;
- gemiddelde utiliteit van patiënten met progressie en zonder progressie wordt bepaald op basis van een expertgroep van zes clinici;
- utiliteiten van responders en non-responders worden bepaald op basis van de verdeling van deze twee groepen in de progressie en progressievrije gezondheidstoestand;
- verwachte QALY's voor met liposomaal en vrij cytarabine behandelde patiënten wordt berekend op basis van de verdeling in responders en non-responders;
- van alle patiënten met een Ommaya reservoir zal bij 5.3% (op basis van de literatuur) van de patiënten een vervanging nodig zijn; dit zal leiden tot het duurder worden van de Ommaya tak;
- geschatte kosten voor behandeling (medicatie en procedurekosten) worden bepaald;

- geschatte kosten met betrekking tot het Ommaya reservoir worden bepaald, hierbij wordt ervan uitgegaan dat slechts 17% van de patiënten die met liposomaal cytarabine worden behandeld een Ommaya reservoir gebruikt terwijl 83% van de vrije cytarabine gebruikers een Ommaya reservoir nodig heeft;
- in de base-case analyse zijn de resultaten met behulp van een deterministische benadering berekend;
- een gevoeligheidsanalyse is uitgevoerd met een probabilistische analyse, response rates werden normaal verdeeld verondersteld, kosten werden gemodelleerd met behulp van een gamma distributie en utiliteiten met behulp van een beta verdeling.

Figuur 1: Grafische voorstelling model



4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model laten de volgende resultaten voor liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis zien:

De incrementele kosten per gewonnen levensjaar voor liposomaal cytarabine in vergelijking met vrij cytarabine zijn €14,648, de incrementele kosten per gewonnen QALY zijn €28,197.

De gevoeligheidsanalyse laat zien dat 92% van de probabilistische simulaties beneden de €50,000 per gewonnen levensjaar zitten, 72% van de probabilistische simulaties zitten beneden de €50,000 per QALY. Op basis van univariate analyses is de invloed van een aantal kritische parameters op de IKER en IKUR bepaald. Vooral het percentage gebruik Ommaya reservoir bij behandeling met liposomaal cytarabine, de respons van de behandelingen, het aantal toedieningen vrij en liposomaal cytarabine en in mindere mate de prijs van liposomaal cytarabine hebben een groot effect op de IKER en IKUR. De kans op vervanging van het Ommaya reservoir en de utiliteiten bij de gezondheidstoestanden progressie en progressievrij hebben minder effect op de IKER.

Conclusies:

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie onvoldoende onderbouwd is. Voornaamste kritiekpunten zijn:

- De benadering in de farmaco-economische analyse waarbij van responders en non-responders is niet correct. Het lijkt goed mogelijk om op basis van de registratiestudie en een onderverdeling in drie gezondheidstoestanden (geen progressie, progressie en dood) de IKER en IKUR te bepalen. De aanvrager geeft aan dat bij de bepaling van de doelmatigheid op t=3 gebruik zal worden gemaakt van een dergelijk model.
- In de studie van Howell⁷ wordt aangegeven dat er geen verschil is in totale overleving tussen de liposomale en vrije cytarabine arm. In de farmaco-economische analyse⁵ wordt daarentegen uitgegaan van een toename in totale overleving bij de patiënten die met liposomale cytarabine worden behandeld in vergelijking met de patiënten die met vrij cytarabine worden behandeld. Dat is in tegenspraak; de CFH is van oordeel dat de toename in de overleving in de farmaco-economische evaluatie dus niet bepalend is.
- Het response percentage in het model is onafhankelijk van het al dan niet aanbrengen van een Ommaya reservoir. Deze aanname is niet logisch en niet onderbouwd.
- In de farmaco-economische analyse worden alleen directe kosten meegenomen, omdat deze volgens de aanvrager het meest relevant zijn. De aanvrager geeft aan dat bij de bepaling van de doelmatigheid op t=3 gebruik zal worden gemaakt van het maatschappelijk perspectief.
- De aanname met betrekking tot het gebruik van de Ommaya reservoir in de liposomale en vrije cytarabine groep is onvoldoende onderbouwd.⁵ De sensitiviteitsanalyse die de aanvrager heeft toegevoegd geeft echter voldoende inzicht in het effect van de hoogte van het gebruik van het Ommaya reservoir op de IKER en IKUR.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk te bepalen en de doeltreffende toepassing van het gebruik van liposomaal cytarabine in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen.

5.1 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten die behandeld zullen worden met liposomaal cytarabine zullen meegenomen worden in het uitkomstenonderzoek. Tegelijkertijd zal er prospectief (indien mogelijk) of retrospectief één patiënt, die in de twaalf maanden voorafgaand aan het uitkomstenonderzoek met vrij cytarabine of methotrexaat behandeld werd, worden geselecteerd.

5.2 *Vergelijkende behandeling*

De aanvrager geeft aan dat de patiënten met een vergelijkende behandeling vrij cytarabine/methotrexaat prospectief (indien mogelijk) of retrospectief in dit uitkomstenonderzoek zullen worden meegenomen.

5.3 *Gegevens uitkomstenonderzoek*

De volgende gegevens worden in het uitkomstenonderzoek verzameld:

- de diagnose (primaire tumor, lymfomateuze meningitis) en overige patiëntkenmerken;
- gebruik van liposomaal cytarabine (dosering, datum), gebruik Ommaya reservoir, andere medicatie, radiotherapie;
- klinisch beloop, symptomen lymfomateuze meningitis, progressie, overleving, bijwerkingen;
- kwaliteit van leven (Karnofsky Performance Score, EQ5D).

De gegevensverzameling vindt plaats door middel van een case report form die kan worden ingevuld. De eerste keer zal een dergelijke case report form voor de start van behandeling

met liposomaal cytarabine worden ingevuld. Vervolgens zullen dergelijke case report forms meerdere keren worden ingevuld; in elk geval elke keer voor een nieuwe injectie. Na beëindiging van therapie of overlijden zal een afsluitende case report form worden ingevuld waarbij de redenen voor beëindiging, de mogelijke bijwerkingen en totale impact van de behandeling door patiënt en arts worden bepaald. Het uitkomstenonderzoek stopt indien een patiënt overlijdt, stopt met behandeling of zes maanden na inclusie van de laatste patiënt.

5.4. Model

Op basis van de reactie van de CFH op de doelmatigheidsindicatie in de eerste beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets en het commentaar van een door de aanvrager geraadpleegde expert stelt de aanvrager voor een Markov model te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit op $t=3$ te bepalen. Een aangepast schema van dit Markov model is toegevoegd aan het commentaar van de aanvrager op de conceptbeoordeling. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een aantal gezondheidstoestanden:

- progressievrij;
- progressie;
- dood.

Verdere uitleg over de achtergrond van het model ontbreekt.

5.5. Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op $t=3$ jaar

De incrementele kostenutiliteit van liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis zal volgens de aanvrager worden berekend op $t=3$ jaar op basis van een aantal onderdelen:

- het Markov model zoals het gespecificeerd is in de doelmatigheidsindicatie;
- effectiviteit/respons op basis van de gegevens uit het uitkomstenonderzoek:
 - respons op behandeling (neurologisch en cytologisch);
 - tijd tot progressie en progressievrije periode;
 - overleving;
 - kwaliteit van leven (EQ-5D);
- dosering van liposomaal cytarabine op basis van gegevens uit het uitkomstenonderzoek;
- kosten op basis van gegevens uit het uitkomstenonderzoek, hierbij zal in eerste instantie worden uitgegaan van directe kosten en indirecte kosten (maatschappelijk perspectief);
- verdiscontering zal plaatsvinden op basis van de Nederlandse richtlijnen;
- kritische parameters zijn niet gedefinieerd.

5.6. Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk

Het uitkomstenonderzoek zal gebruikt worden om een aantal belangrijke aspecten van de doeltreffende toepassing van liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis in de dagelijkse praktijk vast te leggen. Hierbij gaat het met name om:

- diagnose patiënt (primaire tumor, lymfomateuze meningitis) en overige patiëntkenmerken (demografie);
- gebruik van liposomaal cytarabine (aantal en frequentie injecties), gebruik Ommaya reservoir;
- klinisch beloop, overleving, kwaliteit van leven, progressie, bijwerkingen;
- comedicatie, radiotherapie, comorbiditeit.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek op een aantal punten nader moet uitwerken:

- op basis van het aantal patiënten dat nu al met liposomaal cytarabine in andere Europese landen wordt behandeld is er twijfel in hoeverre voldoende patiënten kunnen worden geïncludeerd voor het uitkomstenonderzoek. Indien buitenlandse gegevens beschikbaar

komen, bijvoorbeeld uit postmarketing surveillancestudies met liposomaal cytarabine, is het te overwegen om deze gegevens in dit onderzoek mee te nemen.

- het uitkomstenonderzoek voor een individuele patiënt zal niet stoppen indien een patiënt de behandeling beëindigt. De patiënt zal moeten worden gevolgd tot zijn/haar overlijden of tot het einde van de onderzoeksperiode;
- het voorgestelde Markov model is beperkt beschreven.
- (progressievrije) overleving en kwaliteit van leven zullen als primaire effectparameters (progressievrije) overleving en kwaliteit van leven moeten worden meegenomen. Respons kan dan eventueel als secundaire parameter worden meegenomen.

6. Uitvoerbaarheid, knelpunten en randvoorwaarden

Volgens de aanvrager is de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek voor liposomaal cytarabine afhankelijk van het aantal centra dat zal deelnemen aan het onderzoek en dus het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd. Een knelpunt is volgens de aanvrager ook de prospectieve inclusie van patiënten met de vergelijkende behandeling (methotrexaat of vrij cytarabine). Indien blijkt dat onvoldoende patiënten met vergelijkende behandeling prospectief kunnen worden geïncludeerd kunnen deze patiënten eventueel nog retrospectief worden geïncludeerd. Een ander knelpunt is volgens de aanvrager de tijdsperiode (maximaal drie jaar) waarbinnen het uitkomstenonderzoek moet worden uitgevoerd.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het nog onduidelijk is in hoeverre voldoende patiënten en artsen kunnen/willen participeren in dit uitkomstenonderzoek. Gezien het beperkte aantal patiënten dat behandeld zal worden met liposomaal cytarabine is een hoge respons van patiënten en artsen van groot belang voor de slagingskansen van dit uitkomstenonderzoek.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft geen indicatie over welke bestaande gegevensverzamelingen of lopend onderzoek mogelijk gebruikt zouden kunnen worden voor dit uitkomstenonderzoek.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat gezien het kleine aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met liposomaal cytarabine mogelijk internationaal lopend onderzoek zou kunnen worden gebruikt om additionele gegevens te verzamelen. Het is op dit moment echter onduidelijk in hoeverre dergelijke gegevens beschikbaar zijn.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis onvoldoende is uitgewerkt. De CFH is van oordeel dat de aanvrager het Markov model dat gebruikt zal gaan worden op t=3 jaar gedurende de opzet van uitkomstenonderzoek in meer detail zal moeten uitwerken.

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.

3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor koste nonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Scottish Medicines Consortium. Cytarabine 50 mg liposomal suspension for injection (Depocyte). NHS Scotland, editor. 8-4-2005.
5. Health Economics and Disease Management. Health Economic Evaluation of DepoCyte in Lymphomatous Meningitis in Belgium. HEDM, editor. 19-4-2005. Brussels, Belgium.
6. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. J Clin Oncol 1999; 17(10):3110-3116.
7. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. Biological Therapy of Lymphoma 2003; 6(1):10-14.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 juli 2008.