

Vraagstelling doelmatigheidstoets alemtuzumab (Mabcampath®) bij chronische lymfatische leukemie

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel alemtuzumab (Mabcampath®) voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van alemtuzumab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met actieve B-cel chronische lymfatische leukemie. Daarbij gaat het om verschillende lijnen van behandeling: <ul style="list-style-type: none">• eerstelijns: patiënten met chromosomaal defect (del 17p, p53 deletie/mutatie/disfunctie) waarvan bekend is dat ze slecht reageren op chloorambucil of fludarabine in combinatie met cyclofosfamide;• tweedelijns: patiënten die hebben gefaald op behandeling met fludarabine in combinatie met cyclofosfamide;• derdelijns: patiënten die hebben gefaald op behandeling met fludarabine en cyclofosfamide in de tweede lijn. Hierbij moet worden opgemerkt dat de derdelijnsbehandeling al eerder is beoordeeld.
Vergelijkende behandeling	Chloorambucil en de combinatie van fludarabine en cyclofosfamide.
Effectiviteit	Het aantal gewonnen progressievrije levensmaanden en -jaren.
Kosten	Maatschappelijke perspectief.
Tijdshorizon	Tijdshorizon is levenslang.
Incrementele kosteneffectiviteit	Kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen per gewonnen (progressievrije) levensjaar) en een kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per QALY)
Model (t=0 jaar)	Voor de doelmatigheidsindicatie is geen gebruik gemaakt van een farmaco-economische berekening op basis van een besliskundig- of Markov model. Alle berekeningen zijn uitgevoerd in een eenvoudig rekenmodel.
Doelmatigheidsindicatie	Op basis van de totale behandelkosten en de totale progressievrije overleving voor de behandeling met alemtuzumab en chloorambucil uit de CAM307 registratiestudie komen de incrementele kosten per gewonnen maand progressievrije overleving op €8.292 en op €99.504 per gewonnen progressievrij levensjaar.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de kosteneffectiviteit van alemtuzumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van

alemtuzumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling
doelmatigheid***

Uitkomstenonderzoek zal plaatsvinden met behulp van een prospectieve patiëntenregistratie voor een drietal hematologische maligniteiten, waaronder chronische lymfatische leukemie. Deze registratie volgt vanaf 2008 prospectief patiënten, additioneel zullen in één van de grote IKC regio's retrospectief data worden verzameld van patiënten die gediagnosticeerd zijn tussen 2000 en 2006. Informatie wordt verzameld over patiëntkenmerken, ziekenhuis/behandelcentrum, diagnostische testen, diagnose, medische voorgeschiedenis, behandeling, bijwerkingen, ziekenhuisopnamen, effectiviteit (progressievrije overleving, tijd tot vervolgbehandeling en totale overleving), kwaliteit van leven (MOS SF-36 en de EQ-5D) en de kosten (directe medische kosten en directe en indirecte niet-medische kosten.)

***Gegevensverzameling
doeltreffende toepassing***

De aanvrager zal de doeltreffende toepassing van alemtuzumab in de dagelijkse praktijk bestuderen met behulp van het uitkomstenonderzoek. Daarbij zullen gegevens worden verzameld over het volgen van de richtlijnen, verschillen in behandeling tussen groepen patiënten en/of behandelcentra, de effectiviteit en de kosten van behandeling (budgetimpact).

Model (t=3 jaar)

Voor de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteit na drie jaar geeft de aanvrager aan dat een farmaco-economisch rekenmodel zal worden ontwikkeld met de volgende eigenschappen:

- multi-state Markov model;
- gezondheidstoestanden zijn: progressievrij, progressief en dood;
- vergelijkende behandelingen zijn met name chloorambucil of fludarabine in combinatie met cyclofosfamide;
- tijdshorizon is levenslang;
- cycli duren een maand;
- kostenwaardering vindt plaats volgens farmaco-economische richtlijnen en handleiding kostenonderzoek, medische zorgconsumptie wordt op basis van het prospectieve en retrospectieve uitkomstenonderzoek bepaald;
- discontering vindt plaats volgens farmaco-economische richtlijnen;
- gevoeligheidsanalyses zullen probabilistisch en deterministisch worden gepresenteerd;

***Duur
gegevensverzameling***

Gedurende de periode van drie jaar zullen zoveel mogelijk gegevens worden verzameld.

***Randvoorwaarden en
knelpunten***

- het relatief kleine aantal patiënten dat zal worden behandeld met alemtuzumab voor deze indicaties;
- selectiebias en confounding;
- compleetheid van retrospectief verzamelde gegevens;
- dynamiek klinisch handelen;
- beschikbaarheid internationaal uitkomstenonderzoek;
- beschikbaarheid van relevante gegevens over kwaliteit van leven en productiviteitsverlies;
- beschikbaarheid van een model dat voor Nederland

- bruikbaar is;
- veranderingen in de financieringsstructuur van de dure geneesmiddelen.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

Naast het uitkomstenonderzoek kunnen aanvullende gegevens uit een aantal afgeronde of lopende studies mogelijk nog gebruikt worden in de bepaling van de kosteneffectiviteit op t=3 jaar:

- de klinische registratiestudie CAM307. In deze klinische studie is alemtuzumab als eerstelijnsbehandeling vergeleken met chloorambucil bij 297 patiënten met chronische lymfatische leukemie (B-cel).
- De HOVON 68 studie. In deze studie wordt in een aantal landen waaronder Nederland in patiënten met chronische lymfatische leukemie in de eerstelijns het effect van behandeling met de combinatie van fludarabine en cyclofosfamide vergeleken met de combinatie van fludarabine, cyclofosfamide en alemtuzumab;
- Een cost of illness studie waarbij de medische kosten bij de behandeling van patiënten met CLL worden onderzocht.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor alemtuzumab bij chronische lymfatische leukemie nadere uitwerking behoeft op een aantal punten:

- aangezien de CFH geen plaats ziet voor de behandeling met alemtuzumab in de eerstelijns dient de tweede- en derdelijnsbehandeling met alemtuzumab centraal te staan bij de opzet van de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek
- de doelmatigheidsindicatie is beperkt uitgewerkt. Dat betekent dat het uitkomstenonderzoek zo breed mogelijk dient te worden opgezet zodat alle mogelijke kritische parameters worden meegenomen.
- het model dat zal worden gebruikt om op t=3 de kosteneffectiviteit te bepalen dient nader te worden uitgewerkt waarbij met name de gebruikte aannames binnen het model en de validatie van het model extra aandacht behoren te krijgen.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel dure geneesmiddelen van alemtuzumab (MabCampath®) voor de indicatie chronische lymfatische leukemie bij wie fludarabine in combinatie met chemotherapie niet aangewezen is. Dit is een uitbreiding ten opzichte van een eerdere aanvraag waarbij alleen patiënten geïndiceerd waren die behandeld waren met alkylerende stoffen en die na een behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hadden bereikt (3^e lijnsbehandeling). In dit geval kunnen ook patiënten, voor wie behandeling met fludarabine niet aangewezen is in de eerste en tweede lijn in aanmerking voor behandeling met alemtuzumab. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van alemtuzumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor alemtuzumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van alemtuzumab 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;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar;
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing;
- 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 alemtuzumab voor de indicatie CLL in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van alemtuzumab uitgevoerd in PubMed (5 juni 2008). Op basis van de zoektermen 'mabcampath' or 'campath' or 'alemtuzumab' en 'chronic lymphatic leukemia' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'utility' or 'cost-effectiveness', 'cost-benefit', 'treatment costs' and 'utilities' werden 29 referenties gevonden waarvan 1 studie [Hilmen et al ref] betrekking had op patiënten met CLL waarvoor behandeling met fludarabine in combinatie met chemotherapie niet is aangewezen. Deze studie betreft de bespreking van de gegevens van de registratiestudie (CAM307). Een additioneel literatuuronderzoek uitgevoerd door het CVZ op 8 oktober leverde één kosteneffectiviteitsstudie op⁴ maar deze had betrekking op de behandeling met alemtuzumab in de derde lijn.

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 alemtuzumab bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in alemtuzumab 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 alemtuzumab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van alemtuzumab in de Beleidsregel Dure geneesmiddelen in de (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van alemtuzumab in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. 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 alemtuzumab 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 alemtuzumab 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 wordt door de aanvrager geadresseerd in paragraaf 4 van de vraagstelling, waarbij een provisorische schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor alemtuzumab voor met name behandeling in de eerstelijns van chronische lymfatische leukemie wordt afgegeven in subparagraaf 4.5. Daarnaast heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven welk uitkomstenonderzoek zal worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van alemtuzumab in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen na drie jaar.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager voldoende onderscheid heeft gemaakt tussen een doelmatigheidsindicatie en een bepaling van de doelmatigheid na drie jaar.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in paragraaf 4 van de vraagstelling doelmatigheidstoets.

4.1. Patiëntenpopulatie

De populatie die gebruikt is voor de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op de registratiestudie CAM307⁵ waarbij in een gerandomiseerde dubbelblind fase III onderzoek patiënten met progressieve CLL waren geïncludeerd. Deze patiënten hadden histologisch bevestigde B-CLL, Rai stadium I-IV met bewezen ziekteprogressie die behandeling behoeft, een levensverwachting van minimaal 12 weken, een WHO performancestatus 0,1 of 2 en een adequate nier- en leverfunctie. Deze patiënten hebben bepaalde cytogenetische profielen zoals 17p13.1 (p53), any del 11q, trisomy 12 (no 11p of 17p del) en sole del 13q. Een aantal

hebben combinaties van deze profielen, er zijn ook een aantal patiënten met een ‘normaal’ cytogenetisch profiel geïncludeerd.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is in eerste instantie alemtuzumab vergeleken met chloorambucil. In Nederland is chloorambucil nog steeds de standaard eerstelijnsbehandeling⁶. In het geval van hoogrisico (Del 17p, del11q, trisomie 12, ongemuteerde IgVH genen, VH3-21) patiënten kan ook fludarabine en cyclofosfamide als behandeling worden ingezet. De vergelijkende behandeling is alleen gebaseerd op de eerstelijnsbehandeling, informatie over de vergelijkende behandeling indien alemtuzumab in de tweedelijns wordt gegeven, meestal na behandeling met fludarabine en cyclofosfamide, wordt niet gegeven.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaat genoemd bij de doelmatigheidsindicatie is de progressievrije overleving. Deze is bepaald op basis van de CAM307⁵ studie en wordt uitgedrukt in het aantal progressievrije maanden/jaren. Een andere uitkomstmaat die door de aanvrager wordt gebruikt is het aantal maanden tot vervolgbehandeling. Op basis van de verschillen tussen de progressievrije overleving bij de behandeling met chloorambucil en met alemtuzumab en de kosten van de geneesmiddelen en de bijbehorende toediening wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (Euro per gewonnen progressievrije levensmaand) berekend. Andere medische kosten worden in deze berekening niet meegenomen.

4.4. Tijdshorizon

Voor deze kosteneffectiviteitsanalyse is geen farmaco-economisch rekenmodel gebruikt met een duidelijk gedefinieerde tijdsperiode, maar zijn de incrementele kosten gedurende de behandeling afgezet tegen de gewonnen progressievrije levensmaanden/jaren. Tijdshorizon is gemiddeld 24,6 maanden, dat is de gemiddelde vervolgduur van de CAM307 studie.⁵

4.5. Model

De kosteneffectiviteit zoals wordt berekend in de doelmatigheidsindicatie gaat niet uit van een farmaco-economisch rekenmodel maar wordt bepaald door het aantal maanden/jaren progressievrije overleving te vergelijken tussen de behandeling met alemtuzumab en chloorambucil. Vervolgens worden de incrementele kosten voor de behandeling met alemtuzumab in vergelijking met chloorambucil gedeeld door het verschil in maanden/jaren progressievrije overleving tussen alemtuzumab en chloorambucil.

4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De aanvrager berekent op basis van de beschreven gegevens de incrementele kosten per gewonnen maand progressievrije overleving. Op basis van de totale behandelkosten en de progressievrije overleving voor de alemtuzumab en chloorambucil komen de incrementele kosten per gewonnen progressievrije maand overleving op €8.292 en op €99.504 per gewonnen progressievrij levensjaar. Inzicht in de kritische parameters wordt door de aanvrager niet gegeven; de aanvrager geeft aan dat gezien het belang van effectieve monitoring en preventie van bijwerkingen het uitkomstenonderzoek zo breed mogelijk moet zijn en alle relevante factoren worden meegenomen. Identificatie van de kritische parameters vindt de aanvrager daarom minder relevant.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie beperkt uitgewerkt.

Voornaamste kritiekpunten zijn:

- de doelmatigheidsindicatie zal moeten uitgaan van behandeling met alemtuzumab in de tweede lijn en niet van de behandeling in de eerstelijns;

- alemtuzumab zal in de tweedelijl moeten worden vergeleken met de combinatie van fludarabine, cyclofosfamide en rituximab.
- de CFH is van oordeel dat naast de gebruikte uitkomstmaat (progressievrije overleving) ook gewonnen levensjaren en QALY's in de uiteindelijke berekening van de doelmatigheid moet worden meegenomen. De aanvrager geeft aan dat deze uitkomsten zullen worden meegenomen na drie jaar.
- er wordt gebruik gemaakt van eenvoudig rekenvoudig model, in de berekening van de incrementele kosten per gewonnen progressievrij jaar worden alleen de kosten van de geneesmiddelen meegenomen. Mogelijke baten als gevolg van een respons op de behandeling maar ook kosten als gevolg van bijwerkingen worden niet meegenomen.
- Inzicht in de kritische parameters die een relatief groot effect kunnen hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio ontbreekt. De CFH deelt de conclusie van de aanvrager dat mede om die reden het uitkomstenonderzoek zo breed mogelijk moet worden opgezet.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager geeft aan een breed opgezet uitkomstenonderzoek op te zetten. Redenen hiervoor zijn volgens de aanvrager gebrek aan inzicht in de kritische parameters uit de doelmatigheidsindicatie en de verwachte dynamiek in klinische handelen. De aanvrager verwijst hierbij naar de conceptleidraad uitkomstenonderzoek. De aanvrager stelt voor dat er gebruik wordt gemaakt van een patiëntenregistratie zoals deze nu wordt opgezet door de HOVON (stichting Hemato-Oncologie voor Volwassen Nederland), het iMTA (Institute for Medical Technology Assessment) en de IKC's (Integrale Kanker Centra). In deze patiëntenregistratie worden gegevens verzameld over de behandeling van drie belangrijke hematologische ziekten: non-Hodgkin lymfoom (NHL), chronische lymfatische leukemie (CLL) en multiple myeloom (MM). Deze registratie volgt vanaf 2008 prospectief patiënten, additioneel zullen in één van de grote IKC regio's, het IKZ (Integraal Kankercentrum Zuid) retrospectief data worden verzameld van patiënten die gediagnosticeerd zijn tussen 2000 en 2006. Aan de nog in leven zijnde patiënten zal worden gevraagd om een kwaliteit van leven vragenlijst in te vullen.

5.1. Patiëntenpopulatie

De aanvrager geeft aan dat het uitkomstenonderzoek zich zal richten op de patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) bij wie behandeling met fludarabine en cyclofosfamide niet is aangewezen. Dat betekent dat patiënten in de eerstelijl maar ook in de tweede en zelfs derdelijl in het uitkomstenonderzoek kunnen worden meegenomen. Het gaat hierbij specifiek om de volgende patiëntengroepen:

- eerstelijl: patiënten met chromosomaal defect (del 17p, p53 deletie/mutatie/disfunctie) waarvan bekend is dat ze slecht reageren op chloorambucil of fludarabine in combinatie met cyclofosfamide⁵;
- tweedelijl: patiënten die hebben gefaald op behandeling met fludarabine in combinatie met cyclofosfamide;
- derdelijl: patiënten die hebben gefaald op behandeling met fludarabine in combinatie met cyclofosfamide in de tweede lijn.

De aanvrager geeft aan dat op basis van de schatting van het aantal patiënten in de kostenprognose jaarlijks ongeveer 400 patiënten in aanmerking kunnen komen voor behandeling met alemtuzumab. Daarbij moet worden opgemerkt dat een aantal van deze patiënten in eerste instantie nog in een klinische studie (HOVON68) worden opgenomen.

5.2. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de patiënten die met chloorambucil of fludarabine in combinatie met cyclofosfamide (en eventueel ook rituximab) worden behandeld zullen worden meegenomen. Het is echter onduidelijk in hoeverre patiënten die met alemtuzumab worden

behandeld vergelijkbaar zullen zijn met de patiënten die met chloorambucil of fludarabine in combinatie met cyclofosfamide (en eventueel ook rituximab) worden behandeld. Gegevens over een aantal van deze patiënten kunnen volgens de aanvrager worden verzameld in retrospectief statusonderzoek bij het IKZ. Het aantal patiënten met vergelijkende behandeling waarover prospectief of retrospectief informatie wordt verzameld is nu nog onduidelijk.

5.3. Duur gegevensverzameling

Prospectief zullen gegevens worden verzameld vanaf 2008 tot het moment van herevaluatie in 2011. De aanvrager geeft aan dat er prospectief ongeveer 2.5 jaar aan behandelervaring kan worden verzameld en geëvalueerd. De aanvrager geeft geen informatie over de maximale inclusieperiode en de minimale follow-up periode. Met betrekking tot de retrospectieve dataverzameling geeft de aanvrager aan dat er gegevens beschikbaar zijn voor de periode van 2000 tot 2006. De aanvrager geeft aan dat bij elk klinisch bezoek een CRF zal worden ingevuld, de frequentie is afhankelijk van de gekozen behandeling.

5.4. Gegevens uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft de gegevens die verzameld worden in het prospectieve onderzoek. Dat zijn:

- patiëntkenmerken zoals geboortedatum, geslacht, ras;
- ziekenhuis/behandelcentrum;
- diagnostische testen (histologie, cytologie, cytogenese);
- diagnose (WHO classificatie, Ann Arbor stadium, Rai stadium, Binet stadium, tumor grootte, fenotypering);
- medische voorgeschiedenis (familiegeschiedenis CLL, voorafgaande behandelingen en resultaat);
- behandeling (type medicatie, start, dosering, frequentie, duur, respons, relaps);
- co-medicatie (start, dosering, frequentie, duur);
- bijwerkingen;
- ziekenhuisopnamen;
- redenen voor stoppen/aanpassen van de behandeling;
- effectiviteit zoals:
 - progressievrije overleving;
 - respons op behandeling;
 - tijd tot vervolgbehandeling;
 - overleving;
 - toxiciteit;
- kwaliteit van leven wordt gemeten met de MOS SF-36 vragenlijst en de EuroQoL EQ-5D. De EQ-5D zal worden gebruikt om de utiliteiten te bepalen. De aanvrager geeft aan dat deze meting steekproefgewijs zal worden uitgevoerd, waarbij wordt gestreefd om per gezondheidstoestand minimaal 50 patiënten een EQ-5D af te nemen.
- kosten die verzameld worden zijn de directe medische kosten en directe en indirecte niet-medische kosten. De kostencomponenten die verzameld worden zijn:
 - behandelkosten (medicatie, toedieningskosten);
 - poliklinische en ziekenhuisbezoeken;
 - ziekenhuisopnamen;
 - behandelprocedures;
 - laboratoriumtesten en -onderzoeken;
 - behandelkosten als gevolg van bijwerkingen;
 - vervoer patiënten;
 - kosten als gevolg van productiviteitsverlies.

de verzamelde consumptiegegevens uit het uitkomstenonderzoek worden vermenigvuldigd met de kosten voor deze handelingen uit de handleiding kostenonderzoek³ of de NZa tarievenlijst

(<http://www.nza.nl/consument/consumentzorgaanbieders/9388111>)

5.5. Model

Voor de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteit na drie jaar geeft de aanvrager aan dat een farmaco-economisch rekenmodel zal worden ontwikkeld met de volgende eigenschappen:

- multi-state Markov model;
- gezondheidstoestanden zijn progressievrij, progressief en dood;
- vergelijkende behandelingen zijn met name chloorambucil of fludarabine in combinatie met cyclofosfamide.
- cycli duren een maand;
- tijdshorizon is levenslang;
- kostenwaardering vindt plaats volgens farmaco-economische richtlijnen¹ en handleiding kostenonderzoek³, medische zorgconsumptie wordt op basis van het prospectieve en retrospectieve uitkomstenonderzoek bepaald;
- discontering vindt plaats volgens farmaco-economische richtlijnen;
- gevoeligheidsanalyses zullen probabilistisch en deterministisch worden gepresenteerd;

5.6. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De aanvrager geeft aan dat de incrementele kosteneffectiviteit zal worden uitgedrukt in incrementele kosten per gewonnen progressievrije levensmaand/jaar; incrementele kosten per additionele maand zonder behandeling; incrementele kosten per gewonnen levensmaand/jaar; en incrementele kosten per gewonnen QALY. De aanvrager geeft aan (in paragraaf 6, uitvoerbaarheid) dat de effectiviteitgegevens uit het uitkomstenonderzoek mogelijk onvoldoende zijn om het model te vullen en dat daarom mogelijk ook gegevens uit de CAM307 studie⁵ zullen worden gebruikt.

5.7. Doeltreffende toepassing van alemtuzumab in de dagelijkse praktijk

De gegevensverzameling zoals die in paragraaf 5.4 wordt beschreven kan ook worden gebruikt om de doeltreffende toepassing vast te stellen. De aanvrager geeft aan dat het hierbij met name gaat om:

- worden de richtlijnen met betrekking tot behandeling gevolgd? Zijn er verschillen tussen groepen patiënten en/of behandelcentra?
- welke behandelingen ontvangen patiënten?
- wat is de effectiviteit van de behandeling (respons, (progressievrije) overleving, tijd tot vervolgbehandeling, kwaliteit van leven en toxiciteit)?
- wat zijn de kosten van behandeling en wat is de budgetimpact?

De aanvrager geeft aan dat deze informatie samen met de informatie uit de registratiestudie kan worden gebruikt om een goed inzicht in de doeltreffende toepassing van alemtuzumab in deze patiëntenpopulatie te geven.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek voldoende is. De CFH adviseert de aanvrager het elektronische model nader uit te werken waarbij met name de gebruikte aannames binnen het model en de validatie van het model extra aandacht behoren te krijgen. Daarnaast zal de focus moeten liggen op behandeling met alemtuzumab in tweede en derdelijn.

6. Uitvoerbaarheid, knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager noemt in de vraagstelling doelmatigheidstoets een aantal knelpunten die de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek kunnen beïnvloeden. Van invloed kunnen met name zijn:

- het relatief kleine aantal patiënten dat zal worden behandeld met alemtuzumab voor deze indicaties. Dit kan de verzameling van voldoende patiënten voor het uitkomstenonderzoek bemoeilijken;

- selectiebias en confounding bij een vergelijking van verschillende patiëntenpopulaties en de vergelijking tussen prospectieve en retrospectieve gegevens;
- compleetheid van retrospectief verzamelde gegevens;
- dynamiek klinisch handelen;
- beschikbaarheid gegevens uit internationaal uitkomstenonderzoek;
- beschikbaarheid utiliteitsgegevens uit de IKZ gegevens in de behandelstrategieën;
- beschikbaarheid van relevante gegevens over kwaliteit van leven en productiviteitsverlies;
- beschikbaarheid van een model dat voor Nederland bruikbaar is;
- veranderingen in de financieringsstructuur van de dure geneesmiddelen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek voor alemtuzumab bij patiënten met chronische lymfatische leukemie uitvoerbaar is mits het voorgestelde patiëntenregistratiesysteem goed van de grond komt. De knelpunten en randvoorwaarden die zijn geschetst door de aanvrager zijn relevant voor het uitkomstenonderzoek en de bepaling van de doelmatigheid en doeltreffende toepassing na drie jaar. Bij de opzet van het uitkomstenonderzoek zullen deze punten daarom extra aandacht vereisen.

7. Bestaand en lopend onderzoek

Naast het uitkomstenonderzoek dat op basis van de nieuwe patiëntenregistratie zal worden uitgevoerd zijn er mogelijk ook nog een aantal anderen bronnen van onderzoek die gebruikt kunnen worden om gegevens te verzamelen die gebruikt kunnen worden voor de vaststelling van de kosteneffectiviteit op t=3. Daarbij gaat het om de volgende studies:

- de klinische registratiestudie CAM307.⁵ In deze klinische studie is alemtuzumab als eerstelijnsbehandeling vergeleken met chloorambucil bij 297 patiënten met chronische lymfatische leukemie (B-cel). Primair eindpunt was progressievrije overleving. Binnen deze studie is ook in subpopulaties met een bepaald cytogenetisch profiel de effectiviteit van de twee behandelingen vergeleken. Het is mogelijk dat de effectiviteitsgegevens uit deze studie zullen worden gebruikt in het model op de t=3 jaar indien de effectiviteitsgegevens het uitkomstenonderzoek onvoldoende zijn, omdat er bijv. van te weinig patiënten deze gegevens zijn verzameld.
- De HOVON 68 studie. In deze studie (http://www.hovon.nl/studies/studies/cll.html?action=showstudie&studie_id=6&categorie_id=8) wordt in een aantal landen waaronder Nederland in patiënten met chronische lymfatische leukemie in de eerstelijns het effect van behandeling met de combinatie van fludarabine en cyclofosfamide vergeleken met de combinatie van fludarabine, cyclofosfamide en alemtuzumab. Mogelijk kunnen ook effectiviteitsgegevens uit deze studie gebruikt worden in het t=3 model.
- Internationaal uitkomstenonderzoek. Het gaat hierbij om een 'Cost of Illness' studie waarbij de medische kosten bij de behandeling van patiënten met CLL in Nederland worden onderzocht. Resultaten zullen in Nederland maar ook internationaal worden gebruikt.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de gegevens uit de beschreven klinische studies een bijdrage kunnen leveren aan de uiteindelijke berekening van de incrementele kosteneffectiviteit na drie jaar.

8. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor alemtuzumab bij chronische lymfatische leukemie nadere uitwerking behoeft op een aantal punten:

- Aangezien de CFH geen plaats ziet voor de behandeling met alemtuzumab in de eerstelijns dient de tweede- en derdelijnsbehandeling met alemtuzumab centraal te staan bij de opzet van de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek.

- de doelmatigheidsindicatie is beperkt uitgewerkt. Dat betekent dat het uitkomstenonderzoek zo breed mogelijk dient te worden opgezet zodat alle mogelijke kritische parameters worden meegenomen.
- het model dat zal worden gebruikt om op t=3 de kosteneffectiviteit te bepalen dient nader te worden uitgewerkt waarbij met name de gebruikte aannames binnen het model en de validatie van het model extra aandacht behoren te krijgen.

9. 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 kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Scott WG, Scott HM. Economic evaluation of third-line treatment with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemia. Clin Drug Investig 2007; 27(11):755-764.
5. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007; 25(35):5616-5623.

6. HOVON CLL Werkgroep. Richtlijnen

Diagnostiek en Behandeling Chronische Lymfatische Leukemie. HOVON [2008 Available from:

URL:<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/chronische-lymfatische-leukemie.html>

Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab (MabCampath®) bij de indicatie chronische lymfatische leukemie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel alemtuzumab (MabCampath®). Alemtuzumab is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met B-cel lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten bij wie fludarabine in combinatie met chemotherapie niet is aangewezen. Voor de bepaling van de farmacotherapeutische waarde bij niet eerder behandelde patiënten is vergeleken met chloorambucil en de combinatie fludarabine/cyclofosfamide (FC). Voor de farmacotherapeutische waarde bij eerder behandelde patiënten bij wie fludarabine niet of onvoldoende werkzaam was, is alleen vergeleken met FC in combinatie met rituximab. Andere in aanmerking komende behandelingen zijn alleen in studieverband beschikbaar.

In een fase III onderzoek was alemtuzumab bij niet eerder behandelde patiënten met progressief CLL werkzamer dan chloorambucil. Op basis van indirecte vergelijking is alemtuzumab echter even werkzaam als FC. Ten opzichte van chloorambucil wordt de duur van de algehele overleving door een behandeling met alemtuzumab of FC echter niet verlengd. Van deze laatste behandeling is de duur van de progressievrije overleving echter aanmerkelijk langer dan die van de behandeling met chloorambucil of alemtuzumab. Het is daarom niet zinvol alemtuzumab te gebruiken bij patiënten die met chloorambucil of met FC kunnen worden behandeld. Alemtuzumab is werkzaam bij patiënten met chromosomale afwijkingen en genmutaties die een sterk negatieve invloed hebben op de werkzaamheid van fludarabine. Zolang hier echter niet routinematig op wordt getest is het niet zinvol in de eerste lijn alemtuzumab te gebruiken.

Uit fase II onderzoek is gebleken dat bij patiënten die bij een voorgaande behandeling niet, onvoldoende (terugval binnen 6 maanden) of niet meer reageren op chemotherapie met een fludarabine bevattend schema een behandeling met alemtuzumab bij 30-50% van hen leidt tot een respons die afhankelijk van de toestand van de patiënt negen of meer maanden aanhoudt. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt de ziekte gestabiliseerd. Hierbij is alemtuzumab ook werkzaam bij patiënten met chromosomale afwijkingen (i.h.b. de 17p13 deletie) en/of genmutaties die de functie van het signaaloverdrachtssysteem waarin het p53 tumorsuppressoreiwit een centrale rol speelt, doen verminderen.

Bij het gebruik van alemtuzumab in de eerste lijn komen viremie met het cytomegalovirus (CMV) en CMV-infecties, infusiegerelateerde bijwerkingen als hypotensie, koorts, koude rillingen, huiduitslag en jeuk, en misselijkheid het meeste voor. Bij eerder met een fludarabine bevattend schema behandelde patiënten komen infusiegerelateerde en hematologische bijwerkingen als granulocytopenie, trombocytopenie en bloedarmoede alsook infecties, sepsis, longontsteking, bloedingen, eetlustgebrek, hoofdpijn, benauwdheid, braken, misselijkheid, diarree en vermoeidheid het meeste voor.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van CLL heeft alemtuzumab bij niet eerder behandelde patiënten een therapeutische meerwaarde bij patiënten bij wie door chromosomale afwijkingen (i.h.b. de 17p13 deletie) en/of genmutaties de functie van het signaaloverdrachtssysteem waarin het p53 tumorsuppressoreiwit een centrale rol speelt, is verminderd. In de tweede of derde lijn heeft alemtuzumab een therapeutische meerwaarde bij patiënten die bij een voorgaande behandeling niet of onvoldoende (onvoldoende respons of remissie binnen 6 maanden) op fludarabine reageerden of bij wie de ziekte na de behandeling met een fludarabine bevattend schema weer terugkeerde, in het bijzonder wanneer de aanwezigheid is vastgesteld van chromosomale afwijkingen en/of genmutaties waardoor functie van het signaaloverdrachtssysteem waarin het p53 tumorsuppressoreiwit een centrale rol speelt, is verminderd.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Alemtuzumab (Mabcampath®)
Samenstelling	Alemtuzumab 30 mg/ml (flacon 1 ml), oplossing voor intraveneuze infusie.
Geregistreerde indicatie waarvoor CFH advies gevraagd	de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) bij wie fludarabine in combinatie met chemotherapie niet is aangewezen.
Dosering	Alemtuzumab dient gedurende de eerste behandelingsweek te worden toegediend in oplopende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke dosis goed wordt verdragen. Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week om de andere dag tot een maximum van 12 weken.
Werkingsmechanisme	Alemtuzumab is een gehumaniseerd IgG1-kappa monoklonaal antilichaam specifiek voor het lymfocytceloppervlaktglycoproteïne CD52. CD52 komt primair tot expressie aan het oppervlak van normale en maligne B-lymfocyten en T-lymfocyten, maar ook bij monocyten, thymocyten en macrofagen. Door binding van alemtuzumab aan CD52 ontstaat lysis van lymfocyten via complement-fixatie en antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit.
Bijzonderheden	Alemtuzumab is in 2001 onder bijzondere omstandigheden (beperking opgeheven in 2008) geregistreerd voor de behandeling van eerder met alkylerende middelen en fludarabine behandelde patiënten met CLL bij wie de respons op fludarabine onvoldoende was of de ziekte na een korte remissie (< 6 maanden) weer terugkeerde.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a Toepassingsgebied

CLL is de meest voorkomende leukemie bij volwassenen in de westerse wereld (ca. 25-30% van alle leukemieën) met een incidentie van 3-5/100.000. In Nederland worden jaarlijks iets meer dan 500 nieuwe gevallen gediagnosticeerd¹. CLL komt voornamelijk voor bij ouderen (incidentie > 70 jr: 20/100,000). De mediane leeftijd bij diagnose is 65 jaar en dalend. De aandoening kent een T- en een B-vorm die het meeste voorkomt (95%). B-cel CLL wordt veroorzaakt door de proliferatie en accumulatie van maligne B-lymfocyten in het bloed, beenmerg, lymfeklieren, lever en milt, hetgeen resulteert in lymfocytose (verhoogd aantal lymfocyten in het bloed), lymfadenopathie (opgezette lymfeklieren) en hepatosplenomegalie (vergroting van lever en milt). De aantasting van de beenmergfunctie leidt tot het ontstaan van anemie, neutropenie en trombocytopenie. Deze verschijnselen gaan vaak gepaard met symptomen als vermoeidheid, gewichtsverlies en algehele malaise (B-symptomen)(Van Oers & Janssens²; Dighiero & Hamblin, 2008³).

Bij circa 30% van de patiënten met CLL is de aandoening indolent en heeft deze een langdurig goedaardig verloop. De meeste patiënten met deze vorm overlijden aan een niet met de ziekte samenhangende oorzaak. Bij ongeveer één derde ontstaan na een aanvankelijk goedaardig verloop symptomen en is behandeling noodzakelijk. Bij de resterende groep is de ziekte bij diagnose al in een vergevorderd stadium. Deze patiënten overlijden binnen 2 tot 3 jaar ten gevolge van aan CLL gerelateerde complicaties, in het bijzonder infecties. Het ziektestadium wordt bepaald met behulp van de criteria van Rai of van Binet die in Europa het meest worden toegepast (tabel 1). Deze

klinische criteria zijn echter niet bruikbaar voor de identificatie van patiënten bij wie na diagnose het aanvankelijk goedaardige verloop overgaat in een snelle progressie^{2,3}.

Tabel 1. Stadiëring van CLL volgens Binet en Rai, frequentie en prognose^{2,3}.

Stadiëring		Kenmerken	Frequentie bij diagnose (%)	Mediane overleving (jaren)	
Binet	A	Geen anemie of thrombocytopenie, < 3 lymfkliergebieden vergroot.	63	> 10	+ (43%) : > 12 ^a - (20%): > 8 ^a
	B	Geen anemie of thrombocytopenie, >3 lymfkliergebieden vergroot.	30	5	+ (10%): 10 ^a
	C	Anemie (Hb < 11 g/dl / < 6,2 mmol/l) en/of thrombocytopenie (< 100 x 10 ⁹ /l).	7	1,5 - 3	- (20%): 6,5 ^a
Rai	0 laag	Alleen lymfocytose	30	> 10	
	I/II intermediair	I: Lymfocytose en lymfadenopathie II: lymfocytose en spleno- of hepatomegalie	60	7	
	III/IV hoog	III: lymfocytose en anemie (Hb < 10 g/dl) . IV: lymfocytose en thrombocytopenie (< 100 x 10 ⁹ /l).	10	1,5	

^a prognose in relatie tot de mutatiestatus van de IgV_H genen (+ percentage patiënten bij diagnose)³.

De behandeling van CLL is afhankelijk van het ziektestadium bij diagnose, de leeftijd, de algehele conditie en de aanwezigheid van risicofactoren op basis waarvan patiënten worden ingedeeld in behandelgroepen met een hoog of laag risico²⁻³(richtlijnen HOVON CLL werkgroep 2008⁴; ESMO richtlijnen⁵; Hallek et al. 2008⁶; NCCN richtlijnen⁷). Belangrijke risicofactoren zijn de aanwezigheid van bepaalde chromosomale afwijkingen en genmutaties. Het gaat in het bijzonder om op basis van FISH analyse aantoonbare deleties in de lange arm van chromosoom 13 (del [13q14])(55%), deleties en/of trisomie van chromosoom 12 (16-18%), deleties in de lange armen van de chromosomen 11 (del [11q22-23]) (16-18%) en 6 (del[6q])(7%) en in de korte arm van chromosoom 17 (del [17p13])(7%). De meeste van deze veranderingen beperken de functionaliteit van het signaaloverdrachtssysteem waarin het p53 tumorsuppressoreiwit een centrale rol in speelt^{2,3}. De 17p13 en 11q22-23 deleties zijn geassocieerd met een slechte prognose en resistentie tegen chemotherapie. De 13q14 deletie of een normaal karyotype en somatische mutaties van de genen van de 'immunoglobuline heavy chain variable region' (IgV_H)(PCR analyse) zijn daarentegen geassocieerd met een gunstiger prognose (tabel 1)^{2,3}. Doordat de te gebruiken tests deels nog in ontwikkeling zijn, de betekenis van de uitkomsten niet altijd duidelijk is, het testen duur is en vaak ook tijd vergt, wordt bij diagnose de moleculair biologische status van patiënten met CLL nog niet routinematig bepaald²⁻⁷.

Patiënten in de Binet-stadia A en B (Rai 0, I, II) zonder symptomen worden meestal niet behandeld²⁻⁷. Hun levensverwachting komt overeen met die van een voor de leeftijd gecorrigeerde controlepopulatie^{2,3}. De behandeling wordt gestart op geleide van de zich ontwikkelende klachten (orgaanvergroting) en/of (pan-) cytopenie, de aanwezige co-morbiditeit en indien bekend ook de risicoklasse als afgeleid van de moleculair biologische status²⁻⁷. Voor patiënten met symptomen (Binet stadia A en B/Rai II) of stadium C (Rai III-IV) bestaat de eerstelijnsbehandeling uit chloorambucil (dosering: 6-10 mg/dag gedurende 7-14 dagen gevolgd door 21-14 dagen niet behandelen [6-12 cycli]) al of niet in combinatie met een corticosteroid²⁻⁷. De behandeling met chloorambucil in lage dosering heeft geen levensverlengend effect. Dit is wel het geval wanneer per cyclus hogere doseringen (> 15 mg/kg) worden gebruikt en de initiële behandeling door een onderhoudsbehandeling wordt gevolgd²⁻⁷.

Gezien het behandelresultaat, een ten opzichte van chloorambucil hoger percentage patiënten met een complete respons en een langere duur van de progressie- of behandelvrije intervallen, wordt bij jongere patiënten met een goede conditie de voorkeur gegeven aan een behandeling met fludarabine, alleen of in combinatie met cyclofosfamide (voor doseringen zie de voetnoten van tabel 3). De behandeling wordt maximaal 6 cycli voortgezet²⁻⁷. Hoog-risico patiënten worden in

Nederland zo mogelijk binnen studieverband behandeld met FC, al of niet in combinatie met alemtuzumab^{2,4}.

De tweedelijnsbehandeling bestaat uit het herhalen van de eerstelijnsbehandeling wanneer het progressie- of ziektevrije interval langer duurt dan 12 maanden. Bij een korter interval kan na een voorgaande behandeling met chloorambucil in de tweede lijn met FC worden behandeld. Indien patiënten tot de hoog-risicogroep behoren (ihb. door 17p13-deletie) wordt een alemtuzumab-bevattende behandeling gegeven (vooral als eerder met fludarabine werd behandeld). Een andere mogelijke combinatie is FC met rituximab. Fludarabine/dasatinib wordt alleen in studieverband gebruikt. Chemotherapie-refractaire of resistente patiënten worden nu vooral behandeld met alleen alemtuzumab²⁻⁷. Bij sommige van deze patiënten (ihb. hoog-risico patiënten met chromosomale afwijkingen) is een autologe of allogene stamceltransplantatie een mogelijkheid. Ook deze behandeling wordt alleen in studieverband toegepast²⁻⁷.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij gebruik in de eerste lijn dient alemtuzumab te worden vergeleken met chloorambucil en FC. In de tweede en derde lijn wordt alemtuzumab gebruikt bij patiënten bij wie de voorgaande behandeling, in het bijzonder met FC, niet of onvoldoende werkzaam (onvoldoende respons of remissie < 6 maanden) is gebleken. Voor zover mogelijk dient alemtuzumab op dit behandelniveau met FC in combinatie met rituximab te worden vergeleken. Van deze en andere behandelingen op dit niveau zijn echter zeer weinig gegevens beschikbaar.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie van alemtuzumab is gebruik gemaakt van de IB tekst⁸, het EPAR⁹ en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 oktober 2008 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): chronic lymphocytic leukemia, CLL, alemtuzumab, chlorambucil, fludarabine en rituximab. Het onderzoek leverde enige aanvullende referenties op^{3,16,26,29,30}.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van alemtuzumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

De mediane overleving is de primaire effectiviteitparameter. Wanneer door de behandeling het verloop van de ziekte sterk wordt vertraagd, worden ook minder definitieve parameters als de mediane ziektevrije overleving of progressievrije overleving als maat voor het behoud van de werkzaamheid gebruikt⁶ (CHMP/EWP Guideline 2006¹⁰; Cheson et al. 1996¹¹). De behandeling van CLL is gericht op een snelle en duurzame verwijdering van maligne cellen uit het beenmerg, bloed, lymfesysteem en organen als de lever en de milt. Hierdoor verdwijnen de symptomen of vermindert de ernst ervan, en neemt de kans op een langere overleving toe^{2,3}. De respons is tot nu toe beoordeeld aan de hand van door de National Cancer Institute Working Group (NCIWG) in 1996 opgestelde criteria (tabel 2)¹¹. Uitkomstmaten voor de werkzaamheid zijn het percentage patiënten met een complete respons (CR) en het responspercentage (overall response rate [ORR]), de som van de complete en de partiële respons (CR+PR). Aanvullende parameters zijn de tijd tot respons en de duur van de respons. Door verbeterde analysetechnieken is het mogelijk gebleken de NCIWG responscriteria wat betreft het aantal in het beenmerg en bloed nog aanwezige maligne lymfocyten aan te scherpen⁶. Wanneer deze cellen niet meer aantoonbaar zijn (afhankelijk van de testmethode < 1 maligne cel per 10.000/100.000 cellen) is er sprake van een 'minimal residual disease' (MRD; negatieve ziektestatus). Een CR wordt daarom tegenwoordig onderverdeeld in een CR waarbij geen maligne lymfocyten aantoonbaar zijn (CR/MRD-) en een CR waarbij deze cellen nog wel aantoonbaar zijn (CR/MRD+). Een CR/MRD- is het meest duurzame behandelresultaat met een duidelijke doorwerking in de duur van de overleving²⁻³.

Tabel 2: NCIWG Respons criteria bij CLL (Cheson et al. 1996¹¹; vanaf 2008: update Hallek et al. 2008⁶).

Complete respons (CR) - duur langer dan 2 maanden
<ul style="list-style-type: none"> - Geen afwijkingen bij lichamelijke evaluatie (lymfeklieren, lever, milt) en röntgenfoto. - Geen constitutionele symptomen. - Lymfocyten $\leq 4,000/\mu\text{l}$. - Neutrofielen $\geq 1,500/\mu\text{l}$. - Bloedplaatjes $> 100,000/\mu\text{l}$. - Hemoglobine $> 6,8 \text{ mmol/l}$ (zonder bloedtransfusie). - Beenmerg normocellulair, rekening houdend met de leeftijd, minder dan 30% lymfe, geen nodules. Indien hypocellulair beenmerg, herhaling van de bepaling na 4 weken.
Partiële respons (PR) - duur langer dan 2 maanden
<ul style="list-style-type: none"> - Een $\geq 50\%$ afname in lymfocytentelling ten opzichte van de uitgangswaarde en - Een $\geq 50\%$ afname van de lymfekliervergroting ten opzichte van de uitgangssituatie en/of - Een reductie van lever/milt van minimaal 50% ten opzichte van de uitgangswaarde, plus ≥ 1 van de volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Neutrofielen $\geq 1,500/\mu\text{l}$ of een 50% verbetering tov. de uitgangswaarde. - Bloedplaatjes $> 100,000/\mu\text{l}$ of een 50% verbetering tov. de uitgangswaarde. - Hemoglobine $> 6,8 \text{ mmol/l}$ of een 50% verbetering tov. de uitgangswaarde (zonder bloedtransfusie). - Een complete respons met aangetast blijvende lymfeklieren wordt als nodulaire partiële respons geïnclassificeerd. - Een complete respons met persisterende anemie of trombocytopenie ten gevolge van toxiciteit van de toegediende geneesmiddelen wordt geïnclassificeerd als partiële respons waarbij prospectief gemonitord wordt.
Progressieve ziekte (PD)
<ul style="list-style-type: none"> - Minimaal 50% toename in de som van het product van (verandering in de diameter van) tenminste 2 knopen op twee opeenvolgende momenten met een tussentijd van minstens 2 weken. (tenminste 1 knoop moet tenminste 2 cm of groter zijn); nieuwe lymfeklieren. - Meer dan 50% toename in grootte van lever en milt of nieuwe palpabele organomegalie. - Tenminste 50% toename van de lymfocytentelling tot $\geq 5,000/\mu\text{l}$. - Transformatie tot een meer agressieve histologie (bijvoorbeeld Richters syndroom of prolymfatische leukemie met $\geq 55\%$ prolymfocyten)
Stabiele ziekte (SD)
<ul style="list-style-type: none"> - Alle andere situaties

NB: bij alle in dit rapport genoemde onderzoeken is uitgegaan van de in 1996 opgestelde, in deze tabel opgenomen criteria (Cheson et al. 1996¹¹).

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Voorafgaand aan de registratie voor gebruik in de eerste lijn is alemtuzumab in 2001 geregistreerd voor de tweede- of derdelijnsbehandeling van volwassen patiënten met CLL en resistentie of intolerantie voor fludarabine. Deze registratie vond plaats op basis van de uitkomsten van een drietal fase II onderzoeken (Keating et al. 2002¹²; Rai et al. 2002¹³; updated EPAR 2005¹⁴).

Eerste lijn

De registratie als eerstelijnsbehandeling is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van een open, gerandomiseerd fase III onderzoek (CAM307) bij niet eerder behandelde volwassen patiënten met CLL bij wie door progressie behandeling noodzakelijk werd (Rai stadia I-IV)⁹(Hillmen et al. 2007¹⁵). De behandeling bestond uit alleen alemtuzumab (NITT= 149; 30 mg/kg, IV, 3x per week gedurende maximaal 12 weken [inclusief instelperiode 3 => 10 => 30 mg]) of chloorambucil (NITT=148; 40 mg/m², 1x per 28 dagen gedurende maximaal 12 maanden). Primair eindpunt van het onderzoek was de progressievrije overleving. Secundaire eindpunten waren onder meer het aantal patiënten met een complete respons, het responspercentage (ORR: CR+PR), de duur van de respons, de tijd tot het instellen van een alternatieve behandeling, de tijd tot het falen van de behandeling en de algehele overleving. Het doel van het onderzoek was aan te tonen dat de behandeling met alemtuzumab beter was dan die met chloorambucil^{9,15}.

De meeste patiënten waren mannelijk (72%), jonger dan 65 jaar (65%; mediane leeftijd: 60 jr) en hadden een goede algemene conditie (WHO performance status 0-1: 96,6%). De ziekte bevond zich in Rai stadium I (op basis van onafhankelijke beoordeling: 35%), II (29%), III (17%) of IV (17%). Ongeveer 40% had een met een slechte prognose-geassocieerde chromosomale afwijking (del17p13.1; del 11q22/23; trisomie 12). Het resultaat van de V_H-genmutatie-analyse is niet bekend. De mediane duur van de behandeling met alemtuzumab was 11,7 weken waarbij de meeste patiënten binnen vijf dagen met de streefdosis (30 mg) werden behandeld. De mediane duur van de behandeling met chloorambucil bedroeg 28,3 weken en omvatte zeven behandelcycli (mediaan)^{9,15}.

Op basis van onafhankelijke beoordeling was alemtuzumab werkzamer dan chloorambucil (ORR: 83 vs 55% [P< 0,001]; CR: 24 vs 2% [P<0,001]). Bij 11 van de 36 patiënten met een complete

respons (7% van alle met alemtuzumab behandelde patiënten) was de ziekte niet meer aantoonbaar (CR/MRD-). Voor patiënten in de ziektestadia Rai I-II bedroegen de percentages respectievelijk 87 vs 64% (ORR; $P=0,0002$) en 29 vs 3% (CR; $P<0,0001$). Bij patiënten met ernstiger symptomen (Rai III-IV) was het verschil tussen alemtuzumab en chloorambucil groter: ORR: 76 vs 39% ($P=0,0002$); CR: 14 vs 0% ($P=0,0125$). Bij met alemtuzumab behandelde patiënten, in het bijzonder patiënten met een CR, duurde de respons (mediaan) langer dan bij met chloorambucil behandelde patiënten: mediane duur ORR: 16,2 (95% BI: 11,5-23) vs 12,7 (10,2-14,3) maanden. Voor patiënten met een complete respons werd voor beide behandelingen de mediaan niet bereikt^{9,15}. Chloorambucil was relatief minder werkzaam dan alemtuzumab bij patiënten met een aan een slechte prognose geassocieerde chromosomale afwijking (del 17p13). De respons werd niet gerelateerd aan de mutatiestatus van IgV-genen^{9,15}.

Met een duur van 14,6 maanden was de mediane progressievrije overleving van de behandeling met alemtuzumab beter dan die van de behandeling met chloorambucil (11,7 maanden [$P=0,0002$]; HR: 0,58; 95% BI: 0,44-0,77 [gecorrigeerd voor Rai-stadium]). In de tijd lijkt het verschil tussen de beide behandelingen toe te nemen. Bij jongere (< 65 jaar) en vrouwelijke patiënten alsook bij patiënten met beperkt opgezette lymfeklieren (< 5 cm) waren de verschillen groter (17,7 vs 11,7; 24,9 vs 11,7; 17,7 vs 12,5 maanden). Bij oudere patiënten en patiënten met sterk opgezette lymfeklieren was er geen significant verschil tussen de behandelingen. Wat betreft de mediane duur van de tijd tot het falen van de behandeling was er geen significant verschil tussen de behandeling met alemtuzumab en chloorambucil (9,8 vs 11,3 maanden; HR: 0,82; 95% BI: 0,63-1,08). Daarentegen was de mediane duur van de tijd tot het instellen van een alternatieve behandeling wel verschillend: 23,3 vs 14,7 maanden [$P=0,002$]; HR: 0,55 [0,40-0,75]). Ondanks de kortere behandelduur waren met alemtuzumab behandelde patiënten hiermee langer behandelvrij dan met chloorambucil behandelde patiënten. De vervolgduur van het onderzoek was te kort om voor de beide behandelingen een verschil in de mediane algehele overleving te kunnen aantonen^{9,15}. Nadere gegevens over de algehele overleving zullen echter niet beschikbaar komen¹⁵. Het effect van subcutane toediening van alemtuzumab is onderzocht in een fase II onderzoek bij 41 niet eerder behandelde patiënten met een ziekteprofiel overeenkomstig aan dat van in het fase III opgenomen patiënten (Lundin et al. 2002¹⁶). De behandelduur werd hierbij van 12 tot 18 weken verlengd. Het responspercentage bedroeg 87% (CR: 19%; PR 68%). Het responspercentage was relatief laag bij patiënten met een vergevorderde ziekte (Rai II/IV) en sterk opgezette lymfeklieren. Bij 45% van de patiënten was de ziekte niet meer aantoonbaar (CR/MRD-). De mediane duur tot het falen van de behandeling bedroeg meer dan 18 maanden (bereik: 7- > 44 maanden)¹⁶.

Discussie: door de relatief jonge leeftijd en de goede conditie verschillen de patiënten in het CAM307 onderzoek met de groep oudere patiënten die doorgaans met chloorambucil wordt behandeld²⁻⁷. De groep is echter wel goed vergelijkbaar met die van vier fase III onderzoeken waarin het effect van FC als eerstelijnsbehandeling is vergeleken met dat chloorambucil of fludarabine (Rai et al. 2001¹⁷; Eichhorst et al. 2006¹⁸; Flinn et al. 2007¹⁹; Catovsky et al. 2007²⁰). Door het ten opzichte van de monotherapie met chloorambucil of fludarabine betere behandelresultaat van FC is in een aantal landen voor patiënten met een goede conditie (ook oudere) FC de standaardbehandeling geworden^{2,3,5-7} (Flynn & Byrd 2008²¹). Uit een indirecte vergelijking met de resultaten van deze fase III onderzoeken blijkt dat alemtuzumab even werkzaam is als FC (tabel 3). Wat betreft de progressievrije overleving is alemtuzumab echter aanzienlijk minder effectief. Ondanks het nog altijd aanzienlijk betere resultaat ten opzichte van de behandeling met chloorambucil, was alemtuzumab bij hoog-risico patiënten met een 17p13 deletie minder werkzaam en effectief dan bij andere patiënten (tabel 3)^{9,15}. Wat betreft de progressievrije overleving gold dit ook voor patiënten met een 11q22-23 deletie. Uit een vergelijking met de beschikbare resultaten van de E2297 (Grever et al. 2007²²) en LRFCLL4¹⁹ onderzoeken wordt niet duidelijk of bij deze kleine patiëntengroepen het behandelresultaat van alemtuzumab beter is dan van FC (tabel 3). Evenmin is duidelijk of de mutatiestatus van V_H genen bij het gebruik van alemtuzumab prognostische waarde heeft. Evenals bij alle andere in de tabel genoemde onderzoeken was in het CAM307 onderzoek de algehele overleving van de behandelgroepen niet verschillend^{15,17-20}. Dit verschijnsel lijkt vooral te worden veroorzaakt doordat patiënten die als eerste een minder effectieve behandeling (bijv. chloorambucil) krijgen beter reageren op de vervolgbehandeling (in dit geval FC) dan patiënten die als eerste een naar verhouding effectieve behandeling (FC) krijgen en daarna met andere middelen worden behandeld²⁻⁷. Mede door de korte vervolgduur heeft het CAM307 onderzoek op dit punt niet tot nieuwe inzichten geleid^{9,15}. Mogelijk met uitzondering van oudere patiënten met een 17p13 deletie, kan op basis van de hierboven

genoemde onderzoeksresultaten niet worden geconcludeerd dat het gebruik van alleen alemtuzumab in de eerste lijn zinvol is^{9,15,16-21} (Flynn & Byrd 2007²³; Sirard & Trehu 2007²⁴).

Tabel 3. Kerngegevens fase III onderzoeken met alemtuzumab, chloorambucil en fludarabine/cyclofosfamide.

Behandeling Onderzoek	Chloorambucil ^e			Alemtuzumab	Fludarabine/cyclofosfamide ^e		
	CALGB/NAIT	LRF CLL4	CAM307	CAM307	E2997	GCLLSG	LRF CLL4
Aantal patiënten	181	387	148	149	141	180	196
Mediane leeftijd (+ range)	62 (33-88)	65 (35-85)	60 (36-83)	59 (35-86)	61 (39-86)	58 (42-64)	65 (40-86)
Patiënten > 70 jaar (%)	22	30	20–30	20-30	20-30	0	30
WHO/ECOG PS 0-1	96	overwegend 0-1	97	97	87	96	overwegend 0-1
Stadium							
Binet A/B of Rai 0-II (%)	59	69	65	64	54	65	70
Binet C of Rai III-IV (%)	41	31	33	36	44	35	30
Werkzaamheid/ Effectiviteit							
Responspercentage (CR + PR)	37	72	55	83	74	95	94
- del 17 p13 - del 11 q22-23	NB NB	NB NB	20 29	64 87	NB NB	NB NB	5 28
Complete respons (CR; %)	4	7	2	24	23	24	38
Mediane progres- sievrije overleving (maanden)	14	20	11,7	14,6	31,6	48	43
- del 17 p13 - del 11q22-23	NB NB	NB NB	2,2 8,5	10,7 8,5	11,9 ^f 25,2 ^f	NB NB	NB NB
Mediane duur algehele overleving (maanden)	56	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Mediane algehele overleving (%)	5 jr: 27	5 jr: 59	2jr: 84	2 jr: 84	2 jr: 79	3 jr: 80	5jr: 54

NB: niet bekend

^aCALGB/NAIT: Rai et al. 2001¹⁷

^bGCLLSG: Eichhorst et al. 2006¹⁸

^cE2997: Flinn et al. 2007¹⁹ (+ Grever et al. 2007²²)

^dLRF CLL4: Catovsky et al. 2007²⁰

^eDoseringsschema's:

- chloorambucil: 40 mg/m², PO op dag 1 van een 28-daagse cyclus (CALGB/NAIT; CAM307) of 10 mg/m², PO op dagen 1-7 van een 28-daagse cyclus (LLC CLL4) - beide onderzoeken maximaal 12 cycli.

- F (als FC): 20 mg/m², IV, dagen 1-5 van een 28 daagse cyclus (E2997), 25 mg/m², IV, dagen 1-3 van een 28-daagse cyclus (LRF CCL4; GCLLSG: 30 mg/m²) of 24 mg/m², PO, dag 1-5 van een 28- daagse cyclus (LRF CLL4) - alle onderzoeken maximaal 6 cycli FC.

- C (als FC): 600 mg/m², IV, dag 1 van een 28 daagse cyclus (E2997), 250 mg/m², IV, dag 1-3 van een 28-daagse cyclus (LRF CLL4; GCLLSG) of 150 mg/m², PO, dag 1-5 van 28-daagse cyclus (LRF CLL4).

^f HR del17p13: 3,43 (P 0,0002); del 11q22-23: 1,90 (P=0,006)²².

Tweede en derde lijn

De registratie van het gebruik van alemtuzumab in de tweede en derde lijn is gebaseerd op de resultaten van een drietal fase II onderzoeken¹²⁻¹⁴. Gegevens van een prospectief gerandomiseerd, vergelijkend fase III onderzoek zijn niet beschikbaar. Het aanvullende EPAR geeft aan dat een dergelijk onderzoek, waarin alemtuzumab in combinatie met fludarabine met alleen fludarabine wordt vergeleken (CAM314), inmiddels wordt uitgevoerd⁹. Daarnaast wordt melding gemaakt van een prospectief fase II onderzoek waarin het subcutane gebruik van alemtuzumab bij eerder behandelde patiënten wordt onderzocht (CAM203)⁹.

De drie registratieonderzoeken (CAM211¹²; 125-009-C-92¹³; 125-005-C-92¹⁴) betroffen het gebruik van alemtuzumab bij patiënten die eerder waren behandeld met een alkylenderend middel (bijv. chloorambucil of cyclofosfamide) en bij wie soms opeenvolgende behandelingen met fludarabine (alleen of in combinaties) hadden gefaald. Het CAM211 onderzoek dat werd opgezet na het afsluiten van de 005 en 009 onderzoeken, is het meest uitgebreide. In alle onderzoeken was het

responspercentage het primaire eindpunt. Secundaire parameters waren onder meer de (mediane) duur van de respons, de tijd tot progressie en de algehele overleving¹²⁻¹⁴.

De belangrijkste resultaten van deze onderzoeken zijn samengevat in tabel 4. Bij ongeveer één derde van de patiënten bij wie de ziekte zich vooral in het Rai III/IV stadium bevond (76%; 71% leidde de behandeling met alemtuzumab tot een overwegend partiële respons. De respons was niet afhankelijk van de leeftijd (< 65 vs ≥ 65 jr) en het geslacht. In het CAM211 onderzoek was de respons van fludarabine refractaire patiënten en patiënten die eerder wel op een behandeling met dit middel reageerden niet verschillend (29 vs 38%). De behandeling resulteerde in het verdwijnen van de maligne lymfocyten uit het bloed (83%) en overwegend in een afname of stabilisatie van de beenmerginfiltratie (verdwenen: 26%; 50% verbetering: 19%; stabilisatie: 27%). Zwelling van de lymfeklieren verdween geheel bij 27% of verminderde met tenminste de helft bij 47% van de patiënten. Wat betreft de vergroting van lever en milt normaliseerde de toestand zich bij respectievelijk 52 en 54% en nam bij respectievelijk 23 en 28% de vergroting met tenminste 50% af. Bij 40-50% van de patiënten was het bloedbeeld aan het einde van de behandeling genormaliseerd. Bij 75% van de patiënten met symptomen (koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies) waren deze geheel verdwenen (responders 100%). Vermoeidheid verdween bij 31% van de patiënten met dit symptoom. Bij een mediane vervolgduur van 29 maanden bedroeg voor responders de mediane tijd tot progressie 9,5 maanden (3 - ≥ 26,6) en de duur van de mediane algehele overleving 32 maanden (19 nog in leven zijnde patiënten 21-30 maanden na behandeling)¹².

Tabel 4. Uitkomsten onderzoeken tweede- en derdelijnsgebruik alemtuzumab.

Onderzoek	CAM211 ¹²	125-009-C-92 ¹³	125-005-C-92 ¹⁴	Moreton et al. 2005 ¹⁵
Aantal patiënten	93	24	32	91
Mediane leeftijd (+ bereik)	66 (31-86)	NB	NB	58 (32-75)
WHO/ECOG PS (%):				
0	26			45
1	54	NB	NB	36
2	20			18
Mediane aantal voorgaande behandelingen (+ bereik) - fludarabine resistentie	3 (2-7) 48% fludarabine refractair*	3 (1-8) 71% fludarabine refractair*	NB	3 (1-8) 44% purine analoga refractair*
Behandelduur alemtuzumab (weken)	12 (4-16)	8-16	max. 12	1-16
CR (%)	2	0	0	35
PR (%)	31	33	28	19
SD (%)	54	25	44	46 ⁴
Responspercentage (ORR) (+ bereik)	33 (24-44)	33 (16-55)	28 (14-47)	54
Responsduur (maanden) (+ bereik)	8,7 (2,5 - ≥ 22,6)	15,4 (4,6 - 38,0)	7,1	--
TTP (maanden) (ITT analyse)	4,7 (0,2 - ≥ 23,6)	7,1 (0,5 - ≥ 42,0)	10,3	--
Algehele overleving (maanden)(ITT-analyse)	16 (95% BI: 11,8-21,9)	27,5 (bereik:< 1 - ≥ 47,1)	NB	- met CR/MRD: 41 (95% BI: 16 - 66) - met PR: 30 (0 - 63) - NR: 15 (10 - 20)

TTP: tijd tot progressie.

* geen of onvoldoende respons gedurende zes maanden behandeling.

In het 125-009 onderzoek waren vijf van de acht patiënten met een partiële respons refractair voor fludarabine (geen respons of terugval binnen 6 maanden na behandeling). Bij 75% van de patiënten verdwenen maligne lymfocyten geheel uit het bloed, bij respectievelijk 38 en 50% normaliseerde de omvang van de milt en lever. Bij 37% verdwenen lymfocyten geheel uit het beenmerg, bij 21% nam de infiltratie met 50% af. Bij responders verminderde vooral de omvang van kleinere opgezwollen lymfeklieren. Voor responders bedroeg de mediane tijd tot progressie 19,6 maanden (7,7 - ≥ 42,0) en de duur van de mediane algehele overleving 35,8 maanden (8,8 - ≥ 47,1)¹³. De resultaten van het 125-005 onderzoek waren in overeenstemming met die van het 125-009 onderzoek (tabel 4). Voor responders bedroeg de mediane overleving 44,3 maanden¹⁴. De gecombineerde analyse van de CAM211, 125-005 en 125-009 onderzoeken liet zien dat het behandelresultaat van alemtuzumab niet afhankelijk was van de leeftijd, het geslacht en de voorgaande behandeling. Bij een responspercentage van ongeveer 27-37% bedroeg de duur van de

respons ongeveer negen maanden. De mediane algehele overleving van responders was 36 maanden, voor alle patiënten was dit 14,2 (95% BI: 11,3-30,3) maanden. Alemtuzumab was naar verhouding het minst effectief bij fludarabine-refractaire patiënten (N=110; OS: 14,2 maanden [11,3-30,3]) en het meest effectief bij patiënten die refractair waren voor alkylerende middelen (N=110; OS: 18,8 maanden [13,7-28,4])¹⁴.

In een fase II onderzoek bij 91 eerder behandelde patiënten (88 eerder behandeld met purine-analoga waarvan 44 refractair) is nagegaan in hoeverre de behandeling met alemtuzumab in staat was de ziekte geheel te laten verdwijnen (CR met MRD-) (Moreton et al. 2005)²⁵. Het responspercentage bedroeg 55%. Bij 36% leidde de behandeling tot een complete respons, bij 19% tot een partiële respons. Bij 20% van alle patiënten (N=18; incl. 6 met een partiële respons als gevolg van cytopeniën) was de ziekte niet meer aantoonbaar (< 1 : 100.000). Na een mediane duur van 18 maanden bleek bij 8 patiënten de ziekte echter weer te kunnen worden aangetoond (CR/MRD- => CR/MRD+). Bij de helft van het aantal patiënten dat refractair was voor purine-analoga (N=44) leidde de behandeling met alemtuzumab tot een respons (vs 64% bij niet-refractaire patiënten). Bij acht van deze patiënten was de ziekte na behandeling niet meer aantoonbaar. Patiënten met sterk opgezette lymfeklieren (≥ 5 cm), een slechte algehele conditie of een meer dan die eerdere behandelingen hadden een naar verhouding slechte respons. Bij patiënten bij wie de ziekte niet meer aantoonbaar was, was de periode waarin niet behandeld behoefde te worden significant langer dan bij patiënten met een complete respons en een nog aantoonbare ziekte, een partiële respons of zonder respons (duur respectievelijk: mediaan niet bereikt, 20, 13 en 6 maanden [$P < 0,0001$]). Dit verschil werkte door in mediane duur van de algehele overleving (tabel 4). Na vijf jaar was 84% van de patiënten bij wie na behandeling de ziekte niet meer aantoonbaar was nog in leven²⁵. Voor deze patiënten werd de mediaan van de overlevingsduur niet bereikt. Voor patiënten met een complete respons en nog aantoonbare ziekte, een partiële respons of geen respons bedroeg de mediane overlevingsduur respectievelijk 60, 70 en 15 maanden. Als vervolghandeling ondergingen 15 patiënten stamceltransplantaties. Vier patiënten waren daarna ziektevrij (CR/MRD-). Acht patiënten werden nadien behandeld met alemtuzumab in combinatie met fludarabine. Twee van hen waren daarna ziektevrij (CR/MRD-). Voor alle patiënten bij wie de ziekte niet meer aantoonbaar was (N=18 + 6) werd de mediaan niet bereikt. De mediane overlevingsduur van alle overige patiënten was 19 maanden (95% BI: 12-26 maanden).

In een fase II onderzoek werden patiënten bij wie de ziekte na een behandeling met fludarabine, alkylerende middelen en/of rituximab terugkeerde (N=24) of die daarvoor refractair waren (N=12) behandeld met maximaal 6 cycli fludarabine (30 mg/m², IV, dag 1-3 van een 28 daagse cyclus) in combinatie met alemtuzumab (30 mg, IV, als fludarabine)(Elter et al. 2005)²⁶. De behandeling resulteerde in een responspercentage van 83% (CR: 11 patiënten [30%]; PR: 19 patiënten). Er was hierbij geen verschil tussen refractaire en niet-refractaire patiënten. Voor alle patiënten bedroeg de mediane tijd tot progressie 13 maanden en de mediane overlevingsduur 35,6 maanden. Voor patiënten met een complete respons bedroeg de mediane tijd tot progressie 21,9 maanden, voor de mediane duur van de algehele overleving werd de mediaan niet bereikt²⁶.

Ook bij patiënten die refractair waren voor fludarabine is onderzocht of het resultaat van een behandeling met alemtuzumab werd bepaald door chromosomale afwijkingen en genmutaties. In een fase II onderzoek werden bij 15 van de 36 deelnemende patiënten mutaties of gendeleties gevonden die de functie van het p53 signaaloverdrachtssysteem beïnvloedden (Lozanski et al. 2004)²⁷. Het betrof voornamelijk de deletie 17p13, al of niet in combinatie met andere mutaties en deleties. Het responspercentage van alle patiënten was 31% (CR: 6% [N=2]; PR: 25% [N=9]). Voor hen bedroeg de mediane duur van respons 10 maanden (bereik: 3-36 maanden). Bij zes van de 15 patiënten (40%) met een 17p13 deletie en/of een p53 mutatie resulteerde de behandeling in een partiële respons. Voor deze patiënten bedroeg de mediane duur van de respons 8 maanden (bereik: 3-17 maanden). Het responsepercentage voor de 21 patiënten zonder deze afwijkingen bedroeg 19%. (N=4)²⁷. Een vergelijkbaar resultaat werd gevonden door Osuji et al. (2005)²⁸ bij 28 jongere patiënten met refractaire ziekte. Het responspercentage van eerder met fludarabine behandelde patiënten zonder p53 deleties (N=8) was niet significant verschillend van dat van patiënten met deze afwijkingen (50 [allen PR] vs 55% [CR: 25%; PR:30])²⁸.

Discussie: de resultaten van de voornamelijk in de derde lijn uitgevoerde vroege onderzoeken bij patiënten met overwegend vergevorderde en therapieresistente ziekte waarvoor destijds geen effectieve therapie beschikbaar was, laten zien dat alemtuzumab bij ongeveer éénderde van deze

patiënten werkzaam is en dat bij ongeveer de helft de ziekte werd gestabiliseerd hetgeen resulteerde in een aanmerkelijke verlenging van de tijd waarin geen verdere behandeling noodzakelijk was (mediaan: 11,7 vs 4 maanden)¹⁴ en de levensduur¹²⁻¹⁴. Deze verbeteringen werden ook bij oudere patiënten (> 65 jr) vastgesteld. Hoewel sterk afhankelijk van factoren als algehele conditie en het volume van de lymfeklieren, lijkt de duur van de algehele overleving in het algemeen langer te zijn dan die van de voor de verschillende stadia geldende historische controlewaarden^{2,3} (tabel 1). Doordat alle onderzoeken echter zonder vergelijkende behandeling zijn uitgevoerd – volgens het aanvullende EPAR was de vergelijking met de best mogelijke ondersteunende zorg niet ethisch¹⁴ – is het niet mogelijk de effectiviteit van alemtuzumab nader te omschrijven. Bij een later uitgevoerd onderzoek was het responspercentage aanmerkelijk hoger (54 vs ± 30%) en was de ziekte bij 20% van de met alemtuzumab behandelde patiënten, waaronder acht refractair voor purine analoga (ihb. fludarabine), niet meer aantoonbaar²⁵. Een gunstig behandelresultaat werd vooral behaald bij patiënten bij wie de lymfeklieren niet of maar in geringe mate waren opgezet (bij aanvang had 33% geen lymfadenopathie en 47 opgezette klieren met een doorsnee < 5 cm). Opvallend is dat het percentage patiënten zonder aantoonbare ziekte ook veel hoger was dan het percentage in het onderzoek waar alemtuzumab in de eerste lijn werd gebruikt (20 vs 7%)^{15,25}. Opmerkelijk is ook dat in dit meer recente onderzoek de overlevingsduur bij responders vijf of meer jaar bedraagt. Deze periode is twee tot drie keer langer dan historische controlewaarden^{2,3}. Hoewel dit slechts bij een beperkt aantal patiënten is nagegaan, lijkt het resultaat van een behandeling met alemtuzumab niet of slechts in geringe mate te worden beïnvloed door de aanwezigheid van chromosomale afwijkingen en mutaties die de functie van het p53 signaaloverdrachtssysteem doen verminderen^{2,3,27,28}.

Mitoxantron of rituximab in combinatie met FC (FCM of FCR) zijn mogelijke alternatieven voor de behandeling van patiënten die refractair zijn voor fludarabine^{2,3}. Over de toepassing van deze behandelingen zijn echter nog altijd niet meer gegevens bekend dan de uitkomsten van twee afzonderlijke fase II onderzoeken (Bosch et al. 2002²⁹; Wierda et al. 2005³⁰). Ondanks de goede initiële resultaten die in deze onderzoeken met deze combinaties werden behaald, zijn definitieve gegevens nooit gepubliceerd. FCR wordt nu vooral ontwikkeld als eerstelijnsbehandeling^{2,3}.

Conclusie: bij niet eerder behandelde patiënten met progressief CLL is alemtuzumab werkzamer dan chloorambucil. Op basis van indirecte vergelijking is alemtuzumab even werkzaam als FC. Ten opzichte van chloorambucil wordt de duur van de algehele overleving door een behandeling met alemtuzumab of FC echter niet verlengd. Van deze laatste behandeling is de duur van de progressievrije overleving echter aanmerkelijk langer dan die van de behandeling met chloorambucil of alemtuzumab. Het is daarom niet zinvol alemtuzumab monotherapie te gebruiken bij patiënten die met chloorambucil of met FC kunnen worden behandeld. Deze laatste groep bestaat vooral uit patiënten met een goede algehele conditie en/of een leeftijd van 65 jaar of lager. Doordat de resultaten van het betreffende fase III onderzoek nog niet bekend zijn, is het niet duidelijk of het zinvol is alemtuzumab bij hoogrisico patiënten te combineren met FC^{2,4}.

Uit een serie fase II onderzoeken is gebleken dat bij patiënten die bij voorgaande behandelingen niet, onvoldoende (onvoldoende respons of remissie < 6 maanden) of niet meer reageren op chemotherapie met fludarabine een behandeling met alemtuzumab bij 30-50% van de patiënten leidt tot een respons die negen of meer maanden aanhoudt. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt de ziekte gestabiliseerd. Bij de meeste patiënten verdwijnen de maligne lymfocyten uit het bloed terwijl naast een verbetering van het bloedbeeld, andere kenmerkende verschijnselen van de ziekte (zwellende lymfeklieren, beenmerginfiltratie, vergroting van lever en milt) bij 40-50% verdwijnen. Kenmerkende symptomen als vermoeidheid, gewichtsverlies en algehele malaise zijn bij ongeveer 75% van de behandelde patiënten niet meer aanwezig. Alemtuzumab is werkzaam bij patiënten bij wie fludarabine niet of onvoldoende werkzaam is en bij patiënten met chromosomale afwijkingen en genmutaties die de functionaliteit van het p53 signaaloverdrachtssysteem doen verminderen. Het beste behandelresultaat werd bereikt bij patiënten bij wie de ziekte niet meer aantoonbaar was en/of de lymfeklieren niet waren opgezet. Alemtuzumab was het minst werkzaam bij patiënten met een slechte algehele conditie, een vergevorderde ziekte (Rai IV) en/of sterk opgezette lymfeklieren.

4.b. Bijwerkingen

De bijwerkingen van alemtuzumab bestaan voornamelijk uit infecties als gevolg van het langdurig verdwijnen van lymfocyten uit de bloed (immunosuppressie) en uit infusiegerelateerde bijwerkingen die met name bij het begin van de behandeling optreden als gevolg van de door het

antilichaam geïnduceerde afgifte van cytokinen. Daarnaast treden ook vaak hematologische bijwerkingen op^{8,9,12-15}. In het eerstelijns fase III onderzoek stakte bijna 20% van de patiënten de behandeling als gevolg van bijwerkingen, voornamelijk CMV-viremie en infusiereacties, tegen 4% van de met chloorambucil behandelde patiënten. In de drie registratieonderzoeken met in de tweede of derde lijn gebruikt alemtuzumab gaven bijwerkingen bij 28 tot 38% van de patiënten aanleiding tot het staken van de behandeling, het laagste percentage werd gevonden in het onderzoek waarbij patiënten profylactisch met antimicrobiële en antivirale middelen werden behandeld^{8,9,12-14}. Deze behandeling behoort daarom ook tot de standaard voorzorgen²⁻⁹.

Infusiegerelateerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde bijwerkingen met griepachtige symptomen zoals koorts, stijfheid, misselijkheid, braken, jeuk en huiduitslag van veelal lichte tot gemiddelde ernst komen zeer vaak voor. De incidentie van deze bijwerkingen vermindert gedurende verdere behandeling en ernstige of zeer ernstige bijwerkingen kwamen na de eerste week bijna niet meer voor. Bij de meeste patiënten kan de beoogde dosisverhoging in drie dagen worden bereikt^{8,9, 12-15,25}.

Hematologische bijwerkingen

Tijdens de behandeling van eerder met chemotherapie behandelde patiënten kunnen ernstige bloedingen voorkomen. Cytopenie (anemie, granulocytopenie en/of trombocytopenie) komt regelmatig voor en kan ernstig zijn. Bij een meerderheid van de patiënten verdween de cytopenie echter binnen twee maanden na het staken van de behandeling met alemtuzumab. Ook een positieve Coombs test (aanwezigheid van antilichamen tegen rode bloedcellen) werd regelmatig gezien^{8,9,12-14}. Bij niet eerder behandelde patiënten hebben deze bijwerkingen zich niet voorgedaan^{8,9,15}.

Infecties

CLL gaat gepaard met een algehele immuunsuppressie. Chemotherapie gaat gepaard met een verdere verslechtering van het afweersysteem. Bacteriële en virale maar ook schimmelinfecties komen dan ook zeer regelmatig voor (ca. 80%) en vormden bij circa 60% van de patiënten die eerder met chemotherapie waren behandeld de primaire doodsoorzaak. Ernstige infecties kwamen in de studies met alemtuzumab het meest voor bij patiënten die niet op de behandeling reageerden. De meest voorkomende infectie was longontsteking. Ernstige bijwerkingen kwamen ook vaker voor bij patiënten die niet profylactisch met antimicrobiële en antivirale middelen werden behandeld. Patiënten die therapie met alemtuzumab ontvangen worden daarom ook profylactisch behandeld met antibacteriële en antivirale medicatie. Bij niet eerder behandelde patiënten komt het vaak tot een reactivatie van het cytomegalovirus (CMV) hetgeen resulteert in CMV-viremie en CMV-infecties^{8,9,15}.

Sterfte

Vijftien van de 149 eerder met chemotherapie behandelde patiënten die zijn geëvalueerd in het kader van de registratie overleden binnen 30 dagen na staken van alemtuzumab-therapie. Acht van deze gevallen werden toegeschreven aan de behandeling met alemtuzumab. Bij niet eerder behandelde patiënten (N=149) overleed één patiënt aan de gevolgen van de aandoening^{8,9}.

Conclusie: bij alle met alemtuzumab behandelde patiënten komen infusiegerelateerde bijwerkingen met griepachtige symptomen het meest frequent voor. Deze bijwerkingen treden vooral op in het begin van de behandeling. Bij eerder met chemotherapie behandelde patiënten leidt de behandeling met alemtuzumab vaak tot ernstige bloedingen als gevolg van de optredende cytopenie, die veelal na het staken van de therapie herstelt. Ook komen soms zeer ernstige antimicrobiële en virale infecties regelmatig voor, in het bijzonder bij patiënten die niet op de behandeling reageren. Bij niet eerder behandelde patiënten treden vooral CMV-viremie en CMV-infecties op. Profylactische behandeling met antimicrobiële en antivirale middelen is noodzakelijk.

4.c Kwaliteit van leven

In de met alemtuzumab uitgevoerde onderzoeken is het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven niet gemeten.

4.d Ervaring

Alemtuzumab is sinds juli 2001 geregistreerd in de EU. Inmiddels zijn wereldwijd meer dan 25.000 patiënten buiten studieverband met alemtuzumab behandeld. De met alemtuzumab opgedane ervaring is voldoende.

4.e Toepasbaarheid

Ter vermindering van infusiegerelateerde reacties dienen voorafgaand aan de eerste dosis en bij elke verhoging van de dosis en verder zonodig voorafgaand aan iedere toediening patiënten te worden voorbehandeld met een corticosteroid, een geschikt anti-histaminicum en een geschikt analgeticum zoals paracetamol. Daarnaast behoren patiënten tijdens en na de gehele behandeling met antimicrobiële en antivirale middelen te worden behandeld. De infectieprofylaxe kan bestaan uit cotrimoxazol (pneumocystis) en valaciclovir (herpes)^{8,9}.

Er is geen onderzoek met alemtuzumab uitgevoerd bij kinderen en adolescenten en bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Alemtuzumab mag niet worden gebruikt bij patiënten met een actieve systemische infectie of HIV, actieve secundaire maligne tumoren en tijdens zwangerschap of borstvoeding. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die antihypertensiva ontvangen omdat bij deze patiënten myocardinfarct en hartstilstand zijn voorgekomen^{8,9}.

Tijdens de behandeling dienen patiënten regelmatig te worden gecontroleerd op de reactivatie van CMV- en EBV-virussen.

Conclusie: alemtuzumab kan bij de meeste voor behandeling van CLL in aanmerking komende patiënten worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die antihypertensiva ontvangen.

4.f Gebruiksgemak

Alemtuzumab wordt toegediend als intraveneus infuus. Ter vermindering van infuusgerelateerde reacties vindt ook subcutane toediening plaats. Hierover is in een aantal fase II onderzoeken bericht. Subcutane toediening leidt bij de meeste patiënten tot het ontstaan van voorbijgaande lokale reacties en lijkt niet tot een vermindering van de werkzaamheid te leiden^{2,16} (Montillo et al. 2006³¹). Er lopen verschillende onderzoeken naar het subcutane gebruik van alemtuzumab (oa. HOVON 68: fase III 1^e lijn FC vs FC + alemtuzumab).

5. Overige overwegingen

5.a Kosten

Alemtuzumab dient gedurende de eerste behandelingsweek te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2, en 30 mg op dag 3, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke dosis goed wordt verdragen. De aanbevolen dosis is vervolgens 30 mg/dag, 3x per week om de andere dag tot een maximum van 12 weken. Bij een volledige kuur alemtuzumab gebruiken patiënten in totaal 36 flacons met 30 mg alemtuzumab. De apotheekinkoopprijs bedraagt €1.580 per drie flacons. Een volledige kuur alemtuzumab kost 12 x € 1.580 = € 18.960.

5.b Bijzonderheden

Het is mogelijk dat naar aanleiding van de resultaten van het HOVON 68 onderzoek alemtuzumab in de eerste lijn te zijner tijd standaard met FC zal worden gecombineerd. Een mogelijk alternatieve toepassing van de alemtuzumab in de eerste lijn is het gebruik als consolidatiebehandeling van patiënten die in eerste instantie zijn behandeld met een fludarabine-bevattend schema. Het doel van een dergelijke behandeling is het bereiken van een toestand waarin geen ziekte meer in het bloed en het beenmerg kan worden aangetoond (CR/MRD-). Het bereiken van een CR/MRD- is gecorreleerd aan een langdurige overleving^{2,3} (Schweighofer et al. 2008³²). Patiënten kunnen echter ook verder worden behandeld met stamceltransplantatie^{2,3,31,32}. Voor zover onderzocht lijkt deze behandeling niet alleen effectief maar ook zeer toxisch te zijn (fatale infecties)³² (Wendtner et al. 2004³³). Een fase III onderzoek werd om deze reden voortijdig afgebroken³⁴. In fase II onderzoeken is een lagere dosering, een kortere behandelduur en/of het gecombineerde gebruik met fludarabine onderzocht^{31,32} (O'Brien et al. 2003³⁴). Het is daarom niet duidelijk of en onder welke voorwaarden alemtuzumab als consolidatiebehandeling na een inductiebehandeling met fludarabine kan worden gebruikt. Als consolidatiebehandeling mag alemtuzumab daarom alleen in studieverband worden gebruikt.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van alemtuzumab

6.a Claim van de fabrikant

De fabrikant is van mening dat alemtuzumab conform de geregistreerde indicatie kan worden gebruikt in de eerste, tweede en derde lijn voor de behandeling van patiënten met CLL bij wie een behandeling met fludarabine in combinatie met chemotherapie niet is aangewezen.

6.b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Wat betreft de behandeling in de tweede en derde lijn onderschrijft de CFH de claim van de fabrikant. Uit fase II onderzoek is gebleken dat alemtuzumab werkzaam is bij patiënten bij wie een fludarabine bevattend schema niet of onvoldoende werkzaam (onvoldoende respons of remissie binnen 6 maanden) was, met inbegrip van patiënten met chromosomale afwijkingen (i.h.b. de 17p13 deletie) en/of genmutaties die de functie van het signaaloverdrachtssysteem waarin het p53 tumorsuppressoreiwit een centrale rol speelt, doen verminderen. Met een mediane overlevingsduur van vijf of meer jaren werd het beste behandelresultaat bereikt bij patiënten bij wie de ziekte niet meer aantoonbaar was en/of de lymfeklieren niet waren opgezet. Alemtuzumab was het minst werkzaam bij patiënten met een slechte algehele conditie, een vergevorderde ziekte en/of sterk opgezette lymfeklieren.

Alemtuzumab was werkzamer dan chloorambucil en lijkt even werkzaam te zijn als FC. Ten opzichte van chloorambucil wordt de duur van de algehele overleving door een behandeling met alemtuzumab of FC echter niet verlengd. Van deze laatste behandeling is de duur van de progressievrije overleving echter aanmerkelijk langer dan die van de behandeling met chloorambucil of alemtuzumab. Alemtuzumab dient daarom niet te worden gebruikt bij patiënten die met chloorambucil of met FC kunnen worden behandeld. Alemtuzumab is werkzaam bij patiënten met chromosomale afwijkingen en genmutaties die een sterk negatieve invloed hebben op de werkzaamheid van fludarabine. Zolang hier echter niet routinematig op worden getest is het niet zinvol in de eerste lijn alemtuzumab te gebruiken.

Vooraf bij reeds eerder behandelde patiënten leidt het gebruik van alemtuzumab vaak tot ernstige bijwerkingen waaronder een infusiegerelateerde reacties, bloedingen en infecties. Bij het gebruik van alemtuzumab in de eerste lijn komen viremie met het cytomegalovirus (CMV) en CMV-infecties veelvuldig voor.

7. CFH-advies

Alemtuzumab kan in de tweede of derde lijn worden gebruikt bij patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie die bij een voorgaande behandeling niet of onvoldoende (onvoldoende respons of remissie binnen 6 maanden) op fludarabine reageerden of bij wie de ziekte na de behandeling met een fludarabine bevattend schema weer terugkeerde, in het bijzonder wanneer voor de behandeling relevante chromosomale afwijkingen en/of genmutaties zijn aangetoond. Omdat bij diagnose nog niet routinematig op chromosomale afwijkingen en/of genmutaties wordt getest, is er geen plaats voor alemtuzumab bij de eerstelijnsbehandeling van B-cel chronische lymfatische leukemie.

8. Literatuur

1. Databank VIKC, www.ikcnet.nl, oktober 2008.
2. Van Oers MHJ, Janssens A. Chronische lymfatische leukemie. In: Löwenberg B, Ossenkoppele G, De Witte T, Boogaerts M (red.). Handboek hematologie. De Tijdstroom. Utrecht 2008, pp 337-349.
3. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukemia. Lancet 2008; 371:1017-1029.
4. HOVON CLL werkgroep (Van Oers MHJ, et al.). Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronische lymfatische leukemie. HOVON 2008 (www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/chronische-lymfatische-leukemie).
5. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M (ESMO guidelines working group). Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008; 19 (suppl 2):ii60-ii62.
6. Hallek M, Cheson B.D., Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446-5456.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-Hodgkin's lymphomas. V.3. 2008 (www.nccn.org).
8. 1B-tekst alemtuzumab (MabCampath®) EMEA, London (rev. 9 [08-08-2008]) (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
9. EPAR alemtuzumab (MabCampath®)(rev. 9 [08-08-2008]). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
10. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).

11. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996; 87:4990-4997.
12. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood. 2002 May 15;99(10):3554-61.
13. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. J Clin Oncol 2002; 20:3891-3897.
14. Update EPAR alemtuzumab 2005 (MabCampath®)(rev. 9 [08-08-2008]). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
15. Hillmen P, Skotnici AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007; 25:5616-5623.
16. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Blood 2002; 100: 768-773.
17. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2001; 343:1750-1757.
18. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; 107:885-891.
19. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US intergroup trial E2997. J Clin Oncol 2007; 25:793-798.
20. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia (the LRF CLL4 trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370:230-239.
21. Flynn JM, Byrd JC. Reply to ref 23: Sirard & Trehu 2008. J Clin Oncol 2008; 26:2412-2413 (correspondence).
22. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase II trial E2997. J Clin Oncol 2007; 25: 799-804.
23. Flynn JM, Byrd JC. Have we forgotten the purpose of phase III studies? J Clin Oncol 2007; 25: 5553-5555 (editorial to ref. 15).
24. Sirard C, Trehu EG. Hillmen trial of alemtuzumab in first-line chronic lymphocytic leukemia still provides valuable information. J Clin Oncol 2008; 2411-2412 (correspondence regarding ref. 21).
25. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. J Clin Oncol 2005; 23:2971-2979.
26. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2005; 23:7024-7031.
27. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p 53 mutations and deletions. Blood 2004; 103:3278-3281.
28. Osuji NC, Del Giudic I, Matutes E, et al. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. Haematologica 2005; 90:1435-1436 (letter to the editor).
29. Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantron in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2002; 119: 976-984.
30. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclofosfamide and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005; 23:4070-4078.
31. Montillo M, Tedeschi A, Miquelez S, et al. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2006; 24:2337-2342.
32. Schweighofer CD, Hallek M, Wendtner C-M. Eradication of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Mal Reports 2008; 3:54-60.
33. Wendtner C M, Ritgen M, Schweighofer CD, et al. Consolidation of alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission: experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). Leukemia 2004; 18:1093-1101.
34. O'Brien S, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2003; 98: 2657-2663.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 november 2008.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenprognose van opname van alemtuzumab (MabCampath®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor alemtuzumab (MabCampath®) in 2009-2011. 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 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 gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Sinds 1 januari 2006 is alemtuzumab opgenomen in de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen voor de derdelijnsbehandeling bij patiënten met chronisch lymfatische leukemie (CLL) die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt¹. In december 2007 is de indicatie aangepast; alemtuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) bij wie fludarabine in combinatie met chemotherapie niet aangewezen is (SMPC).

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

Alemtuzumab kan in de tweede of derde lijn worden gebruikt bij patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie die bij een voorgaande behandeling niet of onvoldoende (onvoldoende respons of remissie binnen 6 maanden) op fludarabine reageerden of bij wie de ziekte na de behandeling met een fludarabine bevattend schema weer terugkeerde, in het bijzonder wanneer voor de behandeling relevante chromosomale afwijkingen en/of genmutaties zijn aangetoond. Omdat bij diagnose nog niet routinematig op chromosomale afwijkingen en/of genmutaties wordt getest, is er geen plaats voor alemtuzumab bij de eerstelijnsbehandeling van B-cel chronische lymfatische leukemie.

3. Kostenprognose

Aantal patiënten

CLL is de bij volwassenen meest voorkomende vorm van leukemie in de Westerse wereld. In Nederland werden er volgens de gegevens van de integrale kankercentra in 2005 circa 630 gevallen gediagnosticeerd (www.ikcnet.nl). De behandeling van CLL wordt gestart op geleide van de klachten. Bij geen goede respons of recidief binnen 6 maanden na behandeling dient te worden overgegaan tot de volgende lijn van behandeling. Bij patiënten onder de 65 jaar (circa 40% van de incidentie gevallen ten tijde van diagnose) in een goede conditie dient een 'reduced intensity' allogene stamceltransplantatie te worden overwogen in de 2^e of 3^e lijn van behandeling. Dit is het geval wanneer sprake is van matige respons en/of snelle recidieve na eerdere therapie (hoogrisico patiënten)³.

De aanvragende partij verwacht dat op basis van de conditie, leeftijd, prognose van de ziekte en de wens van de patiënt zelf, niet iedereen zal starten met behandeling. De HOVON schat dat 30%

(n=189) van de patiënten niet zal starten met enige vorm van behandeling. Voor patiënten (70%, n=441) die (buiten studieverband) starten met behandeling is de 1e-lijnsbehandeling chloorambucil, op dit moment de standaard behandeling. De aanvrager geeft echter aan dat fludarabine in combinatie met cyclofosfamide (Endoxan®) inmiddels steeds vaker gebruikt wordt als eerstelijnsbehandeling, en dat dit in de toekomst zou kunnen oplopen tot 50 procent. Verder wordt er verwacht dat in eind 2008/begin 2009 de combinatie fludarabine, cyclofosfamide en rituximab geregistreerd zal worden als eerstelijnsbehandeling. De aanvrager schat dat in de toekomst 50% van de patiënten met (een combinatie van) fludarabine, cyclofosfamide of rituximab zal worden behandeld (n=221), de overige patiënten (n=221) zullen dan met chloorambucil behandeld worden. Deze verdeling is aangehouden voor het berekenen van het aantal patiënten welke zal starten met alemtuzumab als tweedelijns therapie.

Alleen die patiënten die eerder behandeld zijn met fludarabine in combinatie met chemotherapie komen in aanmerking voor tweedelijnsbehandeling met alemtuzumab (n=221). Echter, van iedere patiënt die gestart is met behandeling van CLL ziet circa 5% af van verdere behandeling na een recidief of bij het uitblijven van respons. Het totaal aantal patiënten dat dan mogelijk zou kunnen starten met alemtuzumab als tweedelijnsbehandeling bedraagt dan 210. Van deze patiënten zullen er (naar opgaaf van de fabrikant) maximaal 15 niet in aanmerking komen vanwege inclusie in een klinische studie. In deze analyse is echter aangenomen dat er in 2011 geen patiënten meer zullen worden geïncludeerd in de klinische studie. In totaal zullen er dan ongeveer 210 patiënten buiten onderzoeksverband met alemtuzumab behandeld worden. De overige patiënten zullen worden behandeld met (een combinatie van) fludarabine, cyclofosfamide, rituximab.

Omdat alemtuzumab sinds 1 januari 2006 is opgenomen in de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen voor de derdelijnsbehandeling bij patiënten met chronisch lymfatische leukemie die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt zullen de kosten van de derdelijnsbehandeling niet mee worden genomen in deze kostenprognose. Tevens is de vierdelijnsbehandeling met alemtuzumab niet meegenomen in deze analyse. Immers, alle patiënten zullen inmiddels al een behandeling hebben ondergaan met alemtuzumab en op dit moment zijn er geen gegevens bekend over de werkzaamheid van alemtuzumab bij herhaalde toepassing.

Klinische studies

De HOVON richtlijn geeft aan de patiënten met CLL bij voorkeur dienen te worden behandeld in studieverband. In het dossier wordt rekening gehouden met patiënten die niet in aanmerking kunnen komen voor behandeling voor alemtuzumab vanwege inclusie van patiënten in HOVON 68-studie. Het is echter verwachten dat in 2011 de HOVON 68-studie afgerond is en dat patiënten niet meer in deze studie zullen worden geïncludeerd.

Duur van de behandeling en kosten

Alemtuzumab dient gedurende de eerste behandelingsweek te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke dosis goed wordt getolereerd. Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week om de andere dag tot een maximum van 12 weken.

Bij een volledige kuur alemtuzumab gebruiken patiënten in totaal 36 flacons met 30 mg alemtuzumab. De apotheekinkoopprijs bedraagt € 1.580,- per 3 flacons. Een volledige kuur alemtuzumab kost $12 \times € 1.580,- = € 18.960,-$.

Vanwege het optreden van, soms ernstige, bijwerkingen is het mogelijk dat niet alle patiënten alle 36 flacons zullen gebruiken. Daarnaast wordt bij patiënten die gedurende de kuur een complete respons vertonen of bij wie tijdens behandelkuur progressie van de ziekte optreedt de behandeling met alemtuzumab gestaakt. In de studie van Keating et al.¹ voltooiden 70% van de patiënten een complete behandelkuur van 12 weken. Een meer recente Nederlandse studie toonde aan dat 41% van de patiënten de volledige behandeling van 12 weken onderging; gemiddelde behandelduur was 11 weken.² Hierbij moet echter worden opgemerkt dat deze patiënten alemtuzumab op zijn vroegst in de derde lijn ontvingen. De resultaten van de registratiestudie laten zien dat de patiënten gemiddeld 11.7 weken worden behandeld.³ Daarom wordt in deze kostenprognose aangenomen dat de patiënten waarbij behandeling met alemtuzumab wordt gestart gemiddeld 11 weken behandeld worden en 33 flacons ontvangen.

3. Kostenprognose

In 2011 zullen er circa 210 patiënten in aanmerking voor tweedelijnsbehandeling met alemtuzumab. Per gemiddelde kuur, 33 flacons kost deze behandeling $11/12 \times \text{€ } 18.960 = \text{€ } 17.380$. De geprognoseerde kosten voor alemtuzumab bedragen per jaar circa 3,6 miljoen euro. Alemtuzumab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

4. Referenties

1. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99(10):3554-3561.
2. Laros-van Gorkom BA, Huisman CA, Wijermans PW, Schipperus MR. Experience with alemtuzumab in treatment of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Neth J Med* 2007; 65(9):333-338.
3. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25(35):5616-5623.