

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa  
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan  
Postbus 3017  
3502 GA Utrecht

Uw brief van  
----

Uw kenmerk  
----

Datum  
4 oktober 2010

Ons kenmerk  
ZORG/ZA/2010109545

Behandeld door  
W. Goettsch

Doorkiesnummer  
(020) 797 8057

Onderwerp  
rituximab (Mabthera®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake rituximab (Mabthera®) afgerond. De Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel "Dure geneesmiddelen in academische ziekenhuizen" bij CVZ gedeponneerd in brieven van 24 april 2009 (09000273/hk.hp) en 22 december 2009 (09000834/hk.sh). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van rituximab (Mabthera®) bij de indicatie onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL).

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt: Rituximab in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide (FCR) heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fludarabine en cyclofosfamide (FC), bij patiënten met een goede conditie en/of geen comorbiditeit. FCR heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van chloorambucil, bij patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit. FCR heeft tevens een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, voor die patiënten met recidiverende/refractaire CLL die niet eerder behandeld zijn geweest met rituximab of andere monoklonale antilichamen en in goede conditie zijn. Patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit die een initiële behandelrespons op chloorambucil hadden van een jaar of langer blijven in aanmerking komen voor behandeling met chloorambucil. Bij patiënten met recidiverende/refractaire CLL en cytogenetische afwijkingen is behandeling met FCR therapeutisch gelijkwaardig aan alemtuzumab.

Jaarlijks zullen er tussen de 220 en 330 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met rituximab. De kosten per behandeling bedragen € 14.697,- op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor rituximab bedragen per jaar circa € 3,2 tot 4,9 miljoen euro. De kostenprognose voor rituximab overschrijdt de drempel van € 2,5 miljoen en voldoet daarmee aan het kostencriterium.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor rituximab voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht:

- De onderbouwing van de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte zorgconsumptie ontbreekt;
- De onderbouwing van de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte kosten van bijwerkingen ontbreekt;
- De aanvrager dient bij het uitkomstenonderzoek gegevens over de niet-medische kosten door productieverlies te verzamelen.

CVZ concludeert dat de NZa rituximab (Mabthera®) voor de indicatie onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) aan de beleidsregel Dure geneesmiddelen in de academische ziekenhuizen kan toevoegen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

## Farmacotherapeutisch rapport rituximab (MabThera®) bij de indicatie onbehandelde en recidiverende/refractaire Chronische Lymfatische Leukemie

**Geneesmiddel.** Rituximab (MabThera®) concentraat voor infusievloeistof

**Geregistreerde indicatie.** "Rituximab is in combinatie met chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met onbehandelde en recidiverende/refractaire Chronische Lymfatische Leukemie (CLL). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die eerder zijn behandeld met monoklonale antilichamen waaronder rituximab, of patiënten refractair voor eerdere behandeling met rituximab plus chemotherapie."

**Dosering.** Bij CLL, in combinatie met chemotherapie: 375 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, op dag 0 van de eerste behandelingscyclus gevolgd door 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak op dag 1 van elke volgende cyclus gedurende 6 cycli in totaal. De chemotherapie wordt gegeven na rituximab.

**Werkingsmechanisme.** Rituximab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen het CD20 op maligne en normale B-lymfocyten. Binding aan het antigeen bevordert cytotoxische processen.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** In het fase III onderzoek 'CLL-8' bij 817 *onbehandelde* patiënten met CLL gaf rituximab toegevoegd aan fludarabine/cyclofosfamide (FCR) een significante verbetering van de mediane progressievrije overleving (PFS) en responspercentages, vergeleken met fludarabine/cyclofosfamide (FC). Bij patiënten met stadium Binet C verschilde de PFS niet; Binet A kwam bij 5% voor. FCR heeft vergelijkbare werkzaamheid ten opzichte van chloorambucil. In het fase III onderzoek BO17072 'REACH' bij 552 patiënten met *recidief/refractaire* CLL was de mediane PFS met FCR 10 maanden langer ( $p=0,0002$ ) en tumorrespons frequenter dan met FC.

**Ongunstige effecten.** Bij CLL patiënten kwamen neutropenie en leukopenie vaker voor met FCR dan met alleen FC. Bij tweedelijnsstoepassing is een toename van hepatitis B gemeld.

**Ervaring.** De algemene ervaring met rituximab is ruim. Bij CLL is de ervaring echter beperkt. De ervaring met fludarabine en cyclofosfamide is ruim, met alemtuzumab voldoende.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van rituximab in combinatie met FC wordt vooral beperkt door de bijwerkingen. Daarnaast is er gebrek aan gegevens bij speciale groepen.

**Gebruiksgemak.** Rituximab (in combinatie met FC), FC en alemtuzumab hebben een vergelijkbaar gebruiksgemak. Chloorambucil heeft vanwege de orale toediening een groter gebruiksgemak.

**Eindconclusie.** Onbehandelde patiënten. FCR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, bij patiënten met een goede conditie en/of geen comorbiditeit. FCR heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van chloorambucil, bij patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit. Recidief/refractaire CLL. FCR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, voor die patiënten die niet eerder behandeld zijn geweest met rituximab of andere monoklonale antilichamen en in goede conditie zijn. Patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit die een initiële behandelrespons op chloorambucil hadden van een jaar of langer blijven in aanmerking komen voor behandeling met chloorambucil. Bij patiënten met recidief/refractair CLL en cytogenetische afwijkingen is behandeling met FCR therapeutisch gelijkwaardig aan alemtuzumab.

## **1. Aandoening**

**Symptomen.** Ziekteverschijnselen van Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) zijn o.a. vermoeidheid, gewichtsverlies en algehele malaise.<sup>1,2</sup> Bij ongeveer een derde is de ziekte bij diagnose al in een vergevorderd stadium. Deze patiënten overlijden binnen 2 tot 3 jaar complicaties, in het bijzonder infecties.

**Ontstaanswijze.** De oorzaak van CLL is tot op heden onduidelijk. Een aantal chromosomale deleties en mutaties in het p53 signaaloverdrachtsysteem komt frequent voor en is duidelijk geassocieerd met de prognose.<sup>1</sup> Een deletie op de korte arm van chromosoom 17 (Del17P) is een belangrijk voorbeeld. Er treedt proliferatie van maligne B-lymfocyten op, met verhoogd aantal lymfocyten in het bloed (lymfocytose), opgezette lymfeklieren (lymfadenopathie) en later vergroting van lever en milt (hepatosplenomegalie). Beenmerg-verdringing resulteert in anemie, neutropenie en trombocytopenie.

**Prevalentie/incidentie.** 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 630 nieuwe gevallen gediagnostiseerd.<sup>3,4</sup> CLL komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en voornamelijk bij ouderen (incidentie > 70 jr: 20/100.000).<sup>5</sup>

**Ernst.** De ziekte wordt ingedeeld volgens de classificaties van Binet en van Rai, waarbij de kenmerken anemie, trombocytopenie, aantal vergrote lymfkliergebieden, lymfocytose, lymfadenopathie, en spleno- en hepatomegalie bepalend zijn. De laagste stadia (Binet A en Rai 0) zijn geassocieerd met een mediane overlevingsduur van meer dan 10 jaar, de hoogste (Binet C en Rai III/IV (hoog)) met resp. 1,5 a 3 jaar en 1,5 jaar.<sup>1</sup> In een indeling op basis van afwijkende cytogenetica heeft een hoog-risico-patiënt één van de volgende kenmerken: Del17p, del11q, trisomie 12, ongemuteerde IgVH genen, VH3-21 en ZAP-70.<sup>2</sup>

**Behandeling.** Door de werkgroep Chronische Lymfatische Leukemie van de HOVON zijn richtlijnen opgesteld voor de behandeling van CLL.<sup>6</sup>

**Eerstelijnsbehandeling.** Standaardbehandeling is chloorambucil al of niet in combinatie met een corticosteroïd. Voordelen van chloorambucil zijn de orale toediening, geringe toxiciteit op de korte termijn en lage prijs. Van de combinatie fludarabine/cyclofosfamide (FC), die in veel landen de gangbare eerstelijnsbehandeling is, is nog geen overlevingsvoordeel ten opzichte van chloorambucil aangetoond, met name niet bij oudere patiënten.<sup>6,7</sup> Bij jonge patiënten, afwezigheid van co-morbiditeit of wens tot snelle respons kan behandeling met FC of FC in combinatie met rituximab (FCR) overwogen worden. Behandeling bij hoog risico patiënten met FC+alemtuzumab is nog in onderzoek (HOVON 68-trial). Consolidatie van remissies is gericht op de eliminatie van alle detecteerbare maligne lymfocyten en verschijnselen van de ziekte (zg. Minimal Residual Disease, MRD). Een remissie wordt meestal geconsolideerd met hooggedoseerde chemotherapie, soms met autologe stamceltransplantatie, en in onderzoeksverband ook met alemtuzumab.<sup>8,9</sup>

**Tweedelijnsbehandeling.** De vervolgbehandeling van een recidief of refractaire ziekte hangt af van factoren als de leeftijd, performance status en co-morbiditeit, het risicoprofiel zoals onder andere bepaald door cytogenetische afwijkingen, respons op eerdere behandelingen en responsduur, toxiciteit, eventuele resistentie-ontwikkeling, en het belang dat door patiënt en behandelaar wordt gehecht aan een verbeterde progressievrije overleving (PFS). Indien de duur van de respons op eerstelijnsbehandeling korter is dan een jaar, dan bestaat volgens de richtlijnen van HOVON de tweedelijns therapie uit FC of eventueel FC in combinatie met rituximab (FCR).<sup>6</sup> Na een responsduur van minimaal één jaar wordt volgens de richtlijn bij een recidief in principe de eerstelijns therapie opnieuw gegeven. Echter, indien de eerstelijnsbehandeling bestond uit chloorambucil wordt vaak toch voor een agressievere vervolgstherapie dan chloorambucil gekozen zoals fludarabine monotherapie (43%), of fludarabine in combinatie met andere middelen (16%).<sup>10</sup> Dergelijke keuzes zijn mede afhankelijk van de ervaringen hiermee in verschillende centra. Er bestaat nog onzekerheid over de uitkomsten van herhaalde behandeling met FCR na een initiële responsduur van één jaar of langer.

**Behandeling bij cytogenetische afwijkingen.** De overgrote meerderheid van de patiënten met CLL wordt niet direct bij de diagnose, maar wel na eventueel falen van de eerstelijnsbehandeling getest op cytogenetische afwijkingen. Indien een Del17P is vastgesteld kan alemtuzumab (bevattende) therapie gegeven worden, zeker indien eerder een fludarabine bevattend schema is gegeven. Dasatinib en 'reduced intensity' allogene stamceltransplantatie zijn vooralsnog experimentele behandelingen. De combinaties pentostatine/cyclofosfamide/ rituximab<sup>11</sup> en cladribine/cyclofosfamide/rituximab<sup>12</sup> zijn onderzocht, maar dit zijn in Nederland geen gebruikelijke behandelingen.

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

**Eerstelijnsbehandeling.** Rituximab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met CLL in combinatie met chemotherapie. Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarbij rituximab toegevoegd wordt aan chloorambucil. FCR is wel onderzocht en wordt vergeleken met FC. Daarnaast wordt FCR indirect vergeleken met chloorambucil monotherapie.

**Tweedelijnsbehandeling.** Voor de tweedelijnsbehandeling moet onderscheid gemaakt worden tussen de volgende drie condities:

- Bij ziekteprogressie met een tumorrespons korter dan één jaar ondanks eerstelijnsbehandeling, bestaat de standaard tweedelijnsbehandeling uit FC.
- Bij een recidief na een initiële behandelrespons van minimaal één jaar, moet in de tweede lijn worden vergeleken met dezelfde behandeling die al in de eerste lijn was gegeven (chloorambucil of FC).
- Voor patiënten met cytogenetische afwijkingen is de vergelijking met de voor hen gangbare behandeling FC+alemtuzumab ook relevant, ongeacht de duur van de initiële respons.

### 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd op 8 maart 2010 uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 29-03-2010. De volgende zoektermen werden gebruikt (alleen of in combinatie): rituximab, CLL, chronic lymphocytic leukemia, chlorambucil, fludarabine, FC, r-FC, FCR, MabThera, alemtuzumab, MabCampath. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1a-3 geven weer welke van de gevonden onderzoeken en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1a. Klinische onderzoeken die zijn betrokken in de beoordeling (eerstelijnsbehandeling)							
1 <sup>e</sup> auteur, jaar van publicatie	opzet (level of evidence)	patiënten		Interventie, controle (n ITT)	follow-up-duur*	uitkomst-maten	bijzonderheden
		n	kenmerken				
German CLL Study group (GCLLSG) CLL-8 ML17102 <sup>13</sup>	fase III open-label RCT (A2)	817	onbehandelde CLL (med. lft 61 j, Binet A: 5%, B: 64%, C: 31%)	FCR (n=408), FC (n=409)	25 m	PFS, OS, respons(-duur)*, MRD	open-label
Flinn 2007 (E2997) <sup>14</sup>	fase III (A2)	278	onbehandelde CLL (lft ≥ 18 j, ECOG PS ≤2)	FC (n=141), fludarabine (n=137)	≥ 6 cycli	CR, respons, PFS	FC-arm
Eichhorst 2006 (GCLLSG) <sup>15</sup>	fase III (A2)	375	onbehandelde CLL (lft ≤65 j)	FC (n=180), fludarabine (n=182)	22 m	OS, PFS, respons	FC-arm
Eichhorst 2009 (GCLLSG) <sup>10</sup> ISRCTN 36294212	fase III (A2)	193	onbehandelde CLL (med. lft 70 j, Binet A+snelle progressie, B, C)	chloorambucil (n=100), fludarabine (n=93)	42 m (1-89 m)	OS, PFS, respons, kwaliteit van leven	chloorambucil-arm
Catovsky 2007 (CLL4) <sup>16</sup>	fase III (A2)	777	onbehandelde CLL	FC (n=196), chloorambucil (n=387), fludarabine (n=194)	≤ 5 jaar	OS, respons, PFS, kwaliteit van leven	FC- en chloorambucil-arm
Rai 2000 (CALGB/NAIT) <sup>17</sup>	fase III (A2)	509	onbehandelde CLL	fludarabine (n=170), chloorambucil (n=181)	62 m, ≤ 8 jaar	respons, TTP, OS	chloorambucil-arm

\* Follow-up duur mediaan in maanden (m) tenzij anders aangegeven. Levels of Evidence: Zie bijlage. ITT: intention-to-treat. CLL: Chronische Lymfatische Leukemie. RCT: Randomised Clinical Trial. Med.: mediaan. OS: overall survival. PFS: progression-free survival. TTP: time-to-progression. \* Respons volgens ICWIG criteria, inclusief CR (complete remission/response), PR (partial remission/response), nPR (nodular response). MRD: minimal residual disease (moleculaire remissie) lft: leeftijd. j: jaar. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

<b>Tabel 1b. Klinische onderzoeken die zijn betrokken in de beoordeling (tweedelijsbehandeling)</b>							
1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle (n ITT)	mediane follow-up (maanden)	uitkomstmaten	bijzonderheden
		n	kenmerken				
Robak 2010 REACH (BO17072) <sup>18</sup>	fase III open-label RCT (A2)	552	lft.> 65 j: 43%; ECOG PS 0-1; Binet A: 10%, B: 59%, C: 31%. voorbehandeling chloorambucil, nucleotide analoog of een combinatie met alkylerend middel	FCR (n=276), FC (n=276)	25	PFS, OS, respons (CR, nPR, PR)	open-label, exclusie: voorbehandeling met interferon, rituximab, MoAB, BMT, subgroepen o.a. lft, stadium, resistentie
Keating 2002 (CAM211) <sup>19</sup>	fase II (B)	93	3 (2-7) eerdere behandelingen	Alemtuzumab monotherapie	34	respons, TTP, OS	behandelduur 12 (4-16) weken dosis tot 30 mg i.v.3 x per week
Rai 2002 (125-009-C-92) <sup>20</sup>	fase II (B)	24	3 (1-8) eerdere behandelingen	Alemtuzumab monotherapie		respons, TTP, OS	8-16 weken dosis tot 30 mg i.v.3 x per week
EPAR alemtuzumab (125-005-C-92) <sup>21</sup>	fase II (B)	32	eerder alkylerend middel	Alemtuzumab monotherapie		respons, TTP, OS	≤12 weken dosis tot 30 mg i.v. of s.c..3 x per week

CLL: Chronische Lymfatische Leukemie. ITT: intention-to-treat. FCR: fludarabine/cyclofosfamide/rituximab. FC: fludarabine/cyclofosfamide. OS: overall survival. PFS: progression-free survival. TTP: time-to-progression. CR: complete remission/response. PR: partial remission/response. nPR: nodular response. BMT: beenmergtransplantatie. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score. lft: leeftijd. j: jaar. MoAB: monoklonaal antilichaam

<b>Tabel 2. Klinische onderzoeken die niet zijn betrokken in de beoordeling</b>	
Referentie	reden van verwerpen
Foon et al., 2009 <sup>22</sup>	single-arm laaggedoseerd fludarabine + hooggedoseerd rituximab: niet vergeleken met standaardtherapie
Wendtner et al., 2004 <sup>8</sup>	Consolidatietherapie, niet recidief/recidiverende CLL
Schweighofer et al., 2008 <sup>9</sup>	Consolidatietherapie, niet recidief/recidiverende CLL
Tam et al., 2008 <sup>24</sup>	fase II, historische controlepersonen, controlebehandeling niet uitsluitend fludarabine/cyclofosfamide
Wierda et al., 2006 <sup>23</sup>	fase II, retrospectief, behandelingen op verschillende tijdstippen met grote kans op vormen van bias en confounding
Dighiero et al., 1998 <sup>7</sup>	Chloorambucil niet als tweedelijsbehandeling
Moreton et al., 2005 <sup>25</sup>	Ondersteunend fase II onderzoek
Elter et al., 2005 <sup>26</sup>	Ondersteunend fase II onderzoek
Schiavone et al., 2003 <sup>27</sup>	Patiëntserie (niet-vergelijkend) (Level of Evidence C)
Osuji et al., 2005 <sup>28</sup>	Retrospectieve patiëntserie
Forconi et al., 2008 <sup>29</sup>	Vergelijkend cohort (n=26)
O'Brien et al., 2001 <sup>30</sup>	Vergelijkend cohort (n=128)

<b>Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling</b>	
Bron	uitgevende instantie
EPAR rituximab <sup>13</sup>	EMA, Londen
Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab (MabCampath) <sup>3</sup>	CVZ, Diemen
richtlijn HOVON [Werkgroep CLL HOVON., 2010] <sup>6</sup>	HOVON
DiGhiero et al., 2008 <sup>2</sup>	overzichtsartikel

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van rituximab in combinatie met chemotherapie is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 3a Gunstige effecten

**Uitkomstmaten.** De algehele overlevingsduur (Overall Survival, OS) is de primaire effectiviteitsparameter. Deze wordt vastgesteld volgens de NCIWIG richtlijnen.<sup>31,32</sup> Minder definitieve parameters zijn de progressievrije overlevingsduur (Progression Free Survival, PFS) of tijd-tot-progressie (Time To Progression, TTP). Tumorrespons (Objective Response Rate, ORR) is de som van Complete Respons (CR) en Partiële Respons (PR, inclusief de zg. nodulaire Partial Response (nPR)). Bij CLL wordt in fase III vergelijkende onderzoeken zelden een significant verschil in overleving waargenomen in verband met het trage ziekteverloop, wat jarenlange follow-up nodig zou maken. In het geval van CLL wordt de PFS door de EMA beschouwd als acceptabele maat voor het (behoud van) de werkzaamheid. [EPAR rituximab p. 5] De tumorrespons bij CLL is van klinische betekenis, omdat reductie van de tumorlast meestal een verbetering inhoudt ten aanzien van de symptomen en hematologische ziekteparameters (hemoglobineconcentratie, neutrofielen- en bloedplaatjestellingen).<sup>13,33</sup>

**Evidentie. A. Eerstelijnsbehandeling.** In één open-label gerandomiseerd fase III onderzoek (ML1702, CLL-8)<sup>13</sup> werden 817 (810 analyseerbaar) onbehandelde patiënten met CLL gerandomiseerd naar fludarabine/cyclofosfamide (FC) of rituximab in combinatie met FC (FCR). De doseringsschema's worden vermeld onderaan tabel 4. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS). Voor de belangrijkste inclusiecriteria en secundaire eindpunten wordt verwezen naar tabel 1b. De resultaten worden samengevat in tabel 4. Na een mediane vervolgdur van 20,7 maanden was de primaire doelstelling bereikt en is het onderzoek gestopt. De PFS was 39,8 maanden mediaan bij de FCR groep en 32,2 maanden bij de FC groep ( $p < 0,0001$ , log-rank test). Het risico op progressie of overlijden was verminderd met 44% patiënten in de FCR arm vergeleken met patiënten in de FC arm ( $p < 0,0001$ ; tabel 4). De analyse van de OS geeft een verbetering weer ten gunste van de FCR arm ( $p = 0,0427$ , log-rank test). Een langere follow-up is echter nodig om deze observatie te bevestigen. De mediane duur van de OS kon niet berekend worden voor beide armen. De tumorrespons ofwel overall response rate (ORR) was hoger in de FCR groep (86,1%) dan de FC groep (72,7%;  $p < 0,0001$ , Chi-square test). De complete respons (CR) was verdubbeld in de FCR groep vergeleken met de FC groep (36,0% versus 17,2%;  $p < 0,0001$ , Chi-square test).

Onderzoek	Fase III, CLL8 (EPAR rituximab 2009) <sup>13</sup>		Flinn 2007 (E2997) <sup>14</sup>	Eichhorst 2006 (GCLLSG) <sup>15</sup>	Catovksy 2007 LRF CLL4 <sup>16</sup>		Rai 2000 (CALGB/NAIT) <sup>17</sup>
	FCR	FC	FC	FC	FC	Chloorambucil	Chloorambucil
Behandeling <sup>f</sup>	FCR	FC	FC	FC	FC	Chloorambucil	Chloorambucil
Respons (%) (CR + PR)	86 <sup>a</sup>	73	74 <sup>c</sup>	95 <sup>b</sup>	94 <sup>d</sup>	72	37 <sup>b</sup>
Complete respons (CR; %)	36 <sup>a</sup>	17	23 <sup>b</sup>	24 <sup>b</sup>	38 <sup>d</sup>	7	4 <sup>b</sup>
Mediane PFS (maanden)	40 <sup>a</sup>	32	32 <sup>a</sup>	48 <sup>b</sup>	43 <sup>d</sup>	20	14 <sup>b</sup>
Mediane OS (maanden)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	56 <sup>e</sup>
Algehele overleving (%)	2 jr: 92	2 jr: 87	2 jr: 79	3 jr: 80	5jr: 54	5 jr: 59	5 jr: 27

NB: niet bekend. FC: fludarabine/cyclofosfamide. PFS: progressievrije overlevingsduur. OS: algehele overlevingsduur. a  $p < 0,0001$  t.o.v. FC, b  $p < 0,001$  t.o.v. fludarabine, c  $p = 0,013$ , d  $p < 0,0001$  t.o.v. fludarabine e niet significant.

<sup>f</sup> Doseringsschema's:

- chloorambucil: Rai et al: 40 mg/m<sup>2</sup>, oraal op dag 1 van een 28-daagse cyclus; Catovsky et al: 10 mg/m<sup>2</sup>, oraal op dagen 1-7 van een 28-daagse cyclus - beide onderzoeken maximaal 12 cycli.
- F (als FC of FCR): CLL8: Flinn et al: 20 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus, dagen 1-5 van een 28 daagse cyclus; CLL8 en Catovsky et al: 25 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus, dagen 1-3 van een 28-daagse cyclus (Eichhorst et al: 30 mg/m<sup>2</sup>) of 24 mg/m<sup>2</sup>, oraal, dag 1-5 van een 28- daagse cyclus (Catovsky et al)- alle onderzoeken maximaal 6 cycli FC.
- C (als FC of FCR): Flinn et al: 600 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus, dag 1 van een 28 daagse cyclus; CLL8, Catovsky et al en Eichhorst et al: 250 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus, dag 1-3 van een 28-daagse cyclus; of 150 mg/m<sup>2</sup>, oraal, dag 1-5 van 28-daagse cyclus (Catovsky et al).
- R (als FCR): 375 mg/m<sup>2</sup> dag 0 voorafgaand aan cyclus 1 en 500 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 van elke volgende cyclus

Ter ondersteuning van het registratie dossier is rituximab onderzocht in verschillende **fase II onderzoeken** (waarvan sommige retrospectief). In het EPAR wordt uit deze fase II onderzoeken

geconcludeerd dat rituximab in combinatie met chemotherapie hoge responspercentages en PFS blijkt te hebben, die vergelijkbaar zijn met de fase III studie.<sup>13</sup>

Vergelijking met chloorambucil. Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarin rituximab toegevoegd wordt aan de behandeling met chloorambucil. In tabel 4 wordt een indirecte vergelijking gemaakt tussen chloorambucil in de eerste lijn en fludarabine of fludarabine/cyclofosfamide. In de **LRF CLL4 studie**<sup>16</sup> werd chloorambucil vergeleken met fludarabine (F) en FC. Ook zijn de gegevens vermeld van de chloorambucil-arm uit het onderzoek van **Rai et al**<sup>17</sup> waarin chloorambucil werd vergeleken met fludarabine. Uit tabel 4 komt naar voren dat chloorambucil minder werkzaam is: voor de complete respons werden met chloorambucil percentages van 7% en 4% gevonden en met FCR 36%. De PFS was met chloorambucil 20 en 14 maanden vergeleken met 32 tot 48 maanden voor FC en 40 maanden met FCR.

**Extrapolatie.** In de fase III CLL 8 studie waarin FC en FC+rituximab (FCR) in eerste lijn zijn vergeleken, resulteerde FCR in een verbetering van de mediane PFS met 8 maanden. In indirecte vergelijkingen met de FC-behandelarm uit de onderzoeken van Catovsky et al en Eichhorst et al wordt dit verschil echter niet gevonden, waarbij opvalt dat de PFS (en ook de tumorrespons) in de FC-arm van het CLL8-onderzoek relatief laag was. Een indirecte vergelijking met de resultaten van de studie van Flinn et al laat wel een verschil zien, maar in deze studie lag de dosering fludarabine lager (20 mg/m<sup>3</sup>) dan in de CLL 8 studie (25 mg/m<sup>3</sup>). De totale overleving was bij de betrekkelijk korte follow-up (nog) niet verschillend. Ook opvallend was dat er in het CLL8 onderzoek bij patiënten met ernstige ziekte (stadium Binet C) geen significante langere PFS werd verkregen door FCR (p=0.5406); terwijl bij patiënten met matig ernstige ziekte (stadium Binet B) wel een significant verschil werd gevonden vergeleken met FC (p<0.0001). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat in de ernstige zieke patiënten de risico-markers (die ook samenhangen met slechte respons op behandeling) niet gelijk verdeeld waren over de twee armen. In de FCR arm kwamen meer patiënten voor met ongunstige prognostische biomarkers, zoals ongemuteerd IgVH (59%) of ZAP-70 positief (41%) voor dan in de FC arm (resp. 46% en 33%). Met deze kanttekeningen is de verbetering van de PFS van 8 maanden toch substantieel te noemen.

Door de relatief jonge leeftijd en de goede conditie verschillen de patiënten in de CLL-8 studie met de groep oudere patiënten die doorgaans met chloorambucil wordt behandeld. De patiëntengroep met FCR en met FC uit de CLL-8 studie is echter wel goed vergelijkbaar met die van de genoemde vier fase III onderzoeken waarin het effect van FC als eerstelijnsbehandeling is vergeleken met dat van chloorambucil of fludarabine. Op grond van de belangrijke patiëntkarakteristieken leeftijd en conditie is de indirecte vergelijking in dit geval waarschijnlijk voldoende valide om te concluderen dat de combinatie FC met rituximab in de eerste lijn even werkzaam is als chloorambucil.

**Conclusie eerstelijnsbehandeling.** FCR is in de behandeling van niet eerder behandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die in goede conditie verkeren en/of geen comorbiditeit hebben, werkzaam en effectiever dan FC. De werkzaamheid van FCR is vergelijkbaar met die van chloorambucil bij de behandeling van patiënten in matige of slechte conditie en/of met comorbiditeit.

**B. Tweedelijnsbehandeling.** Vergelijking met fludarabine/cyclofosfamide. In het open-label gerandomiseerde fase III onderzoek van **Robak et al (BO17072, REACH; EPAR 2010)**<sup>18</sup> werden 552 patiënten met recidief of refractaire CLL gerandomiseerd naar FC of FCR. De doseringsschema's worden vermeld onderaan tabel 5. Het primaire eindpunt was PFS. Voor de belangrijkste inclusie-criteria en secundaire eindpunten wordt verwezen naar tabel 1b. De resultaten worden weergegeven in tabel 5. De mediane tijd sinds de eerste diagnose was 3,8 jaar en de mediane tijd sinds de laatste ziekteprogressie 1,7 maanden. Hieruit volgt dat bij het grootste deel van de onderzochte patiënten de initiële respons langer dan jaar had aangehouden, gerekend vanaf de eerste diagnose. De voorafgaande behandeling was in beide groepen bij 82% gebaseerd op een alkylenderend middel. Hiervoor was 26% (FC groep) tot 27% (FCR groep) resistent. In de FC groep was 18% eerder behandeld met fludarabine of een ander nucleotide analoog, vergeleken met 17% in de FCR groep. De verdeling van prognostische 'markers' was vergelijkbaar tussen de groepen met FCR en FC. IgVH-mutaties kwamen minder vaak voor, en de deleties del13q en del17p kwamen vaker voor bij de groep met FCR dan met FC (IgVH-mutatie: 35% vs. 39%, del13q: 60% vs. 56%, del17p: 9% vs 7%), maar dit is niet statistisch getest. In de groep met FCR kwam bij 72% minimaal één cytogenetische afwijking voor, vergeleken met 63% in de groep met FC. Subgroepanalyse van patiënten die refractair waren voor voorafgaande behandeling met alkylenderende middelen (n=145),



patiënten die daar gevoelig voor waren (n=307), en patiënten die met fludarabine waren voorbehandeld (n=90), leverde geen wezenlijk verschillende effecten op. Het risico op ziekteprogressie of dood was verminderd met FCR ten opzichte van FC in de subgroepen met en zonder Del17P en in alle Binet stadia. Ook voor andere prognostische markers waren resultaten van de subgroepanalyse consistent met de algehele analyse. Hierbij moet opgemerkt worden dat het aantal 'events' gering was en de subgroepen vaak klein waren.

<b>Tabel 5. Uitkomsten van fase III onderzoek BO17072 'REACH' van rituximab toegevoegd aan fludarabine/ cyclofosfamide (FCR) ten opzichte van fludarabine/cyclofosfamide (FC), bij patiënten met recidief/refractaire chronische lymfatische leukemie en een mediane behandelduur van 25,3 maanden<sup>18</sup></b>		
Parameter	FCR (n =276)	FC (n = 276)
Mediane PFS (maanden) [95% BI]	30,6 [26,1-38,2]	20,6 [18,1-24,0]
Hazard ratio PFS [95% BI]; P	0,65 [0,51-0,82]; 0,0002	
Time-to-event (mediaan, maanden)	43,4a	32,9b
P voor verschil in time-to-event	<0,001	
Aantal (%) met ziekteprogressie en/of dood	132 (48)	158 (57)
Mediane OS (maanden)	'niet bereikt'	51,9
Aantal (%) dood	62 (23)	68 (25)
Hazard ratio OS [95% BI]; Pc	0,83 [0,59-1,17]; 0,2874	
Tumorrespons ORR, n (%) [95% BI]	193 (69,9) [51,9-63,9]	160 (58,0) [64,1-75,3]
- Complete Respons, n (%) [95% BI]	67 (24,3) [19,3-29,8]	36 (13,0) [9,3-17,6]
- Partiële Respons, n (%) [95% BI]	126 (45,7) [39,7-51,7]	124 (44,9) [39,0-51,0]
Stabiele ziekte (%), n (%), [95% BI]	47 (17,0), [12,8-22,0]	61 (22,1), [17,3-27,5]
Progressieve ziekte, n (%) [95% BI]	7 (2,5) [1,0-5,2]	15 (5,4) [3,1-8,8]
95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. FCR: fludarabine/cyclofosfamide/rituximab. FC: fludarabine/cyclofosfamide. ITT: intention to treat. OS: algehele overlevingsduur (overall survival). PFS: progressievrije overlevingsduur (progression free survival) ORR: Objective Response Rate. a 1303 dagen b 988 dagen c ongeadjusteed (Log Rank test) d inclusief 'nodulaire Partial Response'. Doseringsschema's: FC (6 cycli fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup> en cyclofosfamide 250 mg/m <sup>2</sup> intraveneus op dag 1, 2 en 3 van elke cyclus) q28d, FCR (FC in combinatie met rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> intraveneus op dag 0 van cyclus 1, 500 mg/m <sup>2</sup> intraveneus op dag 1 van cycli 2-6).		

**Kwaliteit van leven.** Kwaliteit van leven was in het BO17072 (REACH) onderzoek gemeten met de FACT-G vragenlijst. Er werden tot 1 jaar na start van het onderzoek geen significante of relevante verschillen (in beide richtingen) tussen de patiënten met FCR en die met FC gevonden.

**Vergelijking met alemtuzumab.** Bij de registratie van alemtuzumab voor deze indicatie is geen fase III onderzoek verricht, omdat er geen onderbouwde keuze kon worden gemaakt voor een vergelijkende behandeling, en het onethisch werd bevonden om met beste ondersteunende zorg te vergelijken.[EPAR alemtuzumab] De drie fase II registratieonderzoeken (CAM211<sup>19</sup>; 125-009-C-92<sup>20</sup> en 125-005-C-92<sup>21</sup>) betroffen het gebruik van alemtuzumab bij patiënten die eerder waren behandeld met een alkylerend middel (bijv. chloorambucil of cyclofosfamide). Bij deze patiënten had ten minste één op fludarabine gebaseerde behandeling gefaald. Het percentage patiënten met fludarabine resistentie liep uiteen van 48%<sup>19</sup> tot 71%<sup>20</sup>. Deze onderzoeken zijn uitgebreider besproken in het Farmacotherapeutisch Rapport over alemtuzumab bij CLL<sup>3</sup>. Een gecombineerde analyse van deze onderzoeken gaf de volgende resultaten.<sup>3,21</sup> Onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht en de voorgaande behandeling bedroeg het responspercentage 27-37% en de duur van de respons ongeveer negen maanden. De mediane OS 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 (gecombineerde analyse: 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]). Naast bovengenoemde onderzoeken is behandeling met alemtuzumab onderzocht in de fase II studie van **Lozanski et al.**<sup>34</sup> In dit onderzoek kwamen *chromosoomafwijkingen en genmutaties* voor bij 15 van de 36 deelnemende patiënten. Het betrof voornamelijk de deletie 17p13 al dan niet in combinatie met andere cytogenetische afwijkingen. Van alle patiënten bereikte 31% tumorrespons met een mediane responsduur van 10 (bereik 3-36) maanden (CR 2 patiënten ofwel 6%, PR 9 patiënten ofwel 25%). Bij zes van de 15 patiënten (40%) met een mutatie of deletie resulteerde de behandeling in partiële respons.<sup>34</sup>

**Extrapolatie.** In het fase III onderzoek BO17072 'REACH' waarin FCR wordt vergeleken met FC, wordt een significant en klinisch relevant verschil in PFS en tumorrespons gevonden.<sup>18</sup> De mediane PFS was 10 maanden langer met FCR dan met FC. Hoewel er maar een enkel onderzoek beschikbaar is en de OS (nog) niet significant verschillend was, laten de resultaten zien dat rituximab toegevoegd aan FC werkzaam is dan FC alleen. De betekenis van dit verschil in PFS voor de kwaliteit van leven is nog onbekend. Na één jaar was de kwaliteit van leven tussen de groep met FCR en die met FC (nog) niet verschillend, maar gezien het trage ziekteverloop van CLL was dit wellicht niet te verwachten. In de subgroepanalyse bleef dit verschil in werkzaamheid aanwezig ongeacht het Binet stadium en de aan- of afwezigheid van cytogenetische afwijkingen. De onderzochte patiënten waren jong ( $57\% \leq 65$  j) en verkeerden in goede of redelijke conditie (ECOG PS 0-1) in vergelijking met de patiëntengroep die in de Nederlandse praktijk een tweedelijnsbehandeling voor CLL ondergaat. Voorafgaande behandeling met rituximab of andere monoklonale antilichamen was een exclusiecriteria. Wel komt de onderzochte populatie redelijk goed overeen met de groep die momenteel ook in Nederland in de eerste lijn met FC behandeld zou zijn. Eerstelijnsbehandeling met rituximab-bevattende schema's is momenteel (nog) niet erg gebruikelijk in Nederland. Er is weinig onderzoek beschikbaar naar de groep die wel in de eerste lijn met rituximab is voorbehandeld. In het fase II onderzoek van Wierda et al<sup>23</sup> had slechts 12% van de 177 patiënten deze voorbehandeling, maar de aantallen zijn te klein voor onderbouwde conclusies, nog afgezien van de in tabel 2 genoemde methodologische beperkingen van dit onderzoek. Aangezien de initiële behandelrespons bij het grootste deel van de onderzochte patiënten langer dan jaar had aangehouden is het waarschijnlijk valide om FC voor dit onderzoek als beste vergelijkende behandeling te beschouwen. De meeste patiënten met CLL zijn echter ouder dan in het onderzoek van Robak et al, verkeren in een slechtere conditie en hebben comorbiditeit. In de eerste lijn, en bij een langdurige initiële behandelrespons ook in de tweede lijn, was voor deze grote groep een vergelijkend onderzoek met chloorambucil wenselijk geweest. Hierover bestaan echter geen onderzoeksgegevens. Daarnaast werden in het onderzoek van Robak et al de patiënten uitgesloten die waren voorbehandeld met rituximab of andere monoklonale antilichamen. De resultaten zijn dus in de praktijk niet bruikbaar voor die laatste groep.

Gezien de prognostische gevolgen van bepaalde cytogenetische afwijkingen bij CLL moet het behandelresultaat met rituximab in combinatie met FC voor deze groep apart vergeleken worden met alemtuzumab in combinatie met FC. Voor zover het mogelijk is om de uitkomsten van de fase II onderzoeken te vergelijken, lijken de PFS en TTP bij behandeling met FCR in het REACH onderzoek minstens even lang als in de fase II onderzoeken. De interpretatie van deze indirecte vergelijking moet echter met de nodige voorzichtigheid geschieden, juist bij de groep die thans in aanmerking komt voor behandeling met alemtuzumab. De onderzochte patiënten in het fase III onderzoek van Robak et al mogen niet zonder meer als gelijksoortig worden beschouwd aan de groep patiënten in de fase II onderzoeken, die 1-8 behandelingen achter de rug hadden, in forse percentages (tot 71%) hiervoor refractair waren, en vaak (tot 41%) cytogenetische afwijkingen hadden. In het onderzoek van Lozanski et al had zelfs 75% de deletie del17p.<sup>34</sup> De patiënten in het onderzoek van Robak et al daarentegen waren jong en in goede conditie, het aantal voorbehandelingen was geringer, minder patiënten met fludarabineresistentie waren onderzocht (18% was blootgesteld aan fludarabine) en ofschoon bij 67-82% cytogenetische afwijkingen voorkwamen betrof dit del17p in slechts 7-9% van de patiënten.<sup>18</sup>

### **Conclusie tweedelijnsbehandeling.**

- In vergelijking met FC is behandeling met FCR bij patiënten met recidief of refractair CLL die niet eerder behandeld waren met rituximab of andere monoklonale antilichamen effectiever.
- Voor patiënten die eerder behandeld waren met rituximab (bijvoorbeeld FCR in de eerste lijn) is geen verschil in effectiviteit van FCR ten opzichte van FC aangetoond.
- Er zijn geen resultaten van onderzoek waarin tweedelijnsbehandeling met FCR wordt vergeleken met chloorambucil.
- FCR is bij patiënten met CLL en cytogenetische afwijkingen, in het bijzonder del17p even effectief als de combinatie van FC en alemtuzumab.

### **3b Ongunstige effecten**

De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties die bij de meerderheid van de patiënten optraden tijdens de eerste infusie. Infecties traden op bij ongeveer 30-50% van de patiënten. [EPAR rituximab] Een overzicht van de bijwerkingen bij eerstelijnsbehandeling in het fase III onderzoek **ML17102 (CLL-8)** en bij tweedelijnsbehandeling in het fase III onderzoek **BO17072 (REACH)** wordt weergegeven in tabel 6.<sup>13,18</sup>

Tabel 6. Overzicht van bijwerkingen in fase III onderzoeken naar eerstelijns- (ML17102, CLL-8) en tweedelijnsbehandeling (BO17072, REACH) van patiënten met Chronische Lymfatische Leukemie met fludarabine/cyclofosfamide/rituximab of fludarabine/cyclofosfamide <sup>13,18</sup>				
Onderzoek	Aantal patiënten (%)			
	Eerstelijnsbehandeling CLL-8; ML17102 (EPAR <sup>13</sup> )		Tweedelijnsbehandeling REACH; BO17072 <sup>18</sup>	
Bijwerking	FCR N=397	FC N = 396	FCR N =274	FC N = 272
Bijwerkingen graad 3 of 4	304 (77%)	246 (62%)	219 (80)	200 (80)
Ernstige bijwerkingen	182 (46%)	162 (41%)	137 (50)	130 (48)
Bijwerkingen resulterend in stoppen van de behandeling	71 (18%)	70 (18%)	72 (26)	69 (25)
Bijwerkingen resulterend in aanpassen of onderbreken van de dosering	133 (34%)	80 (20%)	141 (51)	105 (39)
Overlijden gerelateerd aan de behandeling	6 (2%)	8 (2%)	19 (7)	14 (5)

FC: Fludarabine/cyclofosfamide. FCR: FC in combinatie met rituximab.

De incidentie van ernstige bijwerkingen was hoger bij de patiënten behandeld met rituximab (46%) vergeleken met de patiënten behandeld met alleen FC (41%). De meest voorkomende graad 3 en 4 bijwerkingen in het CLL-8 onderzoek konden worden ingedeeld in de categorieën “bloed en lymfestelsel aandoeningen” en “infecties en parasitaire aandoeningen” (beide met incidentie  $\geq$  10%). Graad 3-4 bijwerkingen met een incidentie die ten minste 2% hoger lag bij FCR dan FC werden gemeld van leukopenie, neutropenie en pancytopenie (significantie niet gemeld). Er zijn ten opzichte van FC geen verschillen gemeld in incidentie van trombocytopenie, anemie of van de categorie ‘infecties en infestaties’. In de FCR groep ontwikkelden 12 patiënten een bijwerking die geclassificeerd werd als “immuunsysteem aandoening” vergeleken met één patiënt in de FC arm. De patiënten met stadium Binet C ondervonden meer veiligheidsproblemen van de behandeling met rituximab en adequate informatie over de behandeling van deze patiënten is toegevoegd aan de SPC-tekst.

In het fase III onderzoek naar tweedelijnsbehandeling (BO17072, REACH)<sup>13,18</sup> kwamen bijwerkingen vaker voor bij patiënten met FCR dan met FC (1797 vs. 1468 bijwerkingen). Aan de behandeling met rituximab gerelateerde graad 3 of 4 bijwerkingen kwamen vaker voor bij FCR dan FC (74 vs. 67%). Een minimaal 2% hogere frequentie werd gemeld van de volgende ernstige (graad 3 of 4) bijwerkingen: neutropenie, neutropenie met koorts, granulocytopenie, en hepatitis-B (5 patiënten met graad 3 of 4 hepatitis in de FCR-groep ten opzichte van 0 in de FC groep). Voor hepatitis B is melding gemaakt in de sectie ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’ van het SPC. De incidentie van trombocytopenie was 1,8% hoger in de FCR-groep dan de FC-groep.

Vergelijking chloorambucil en FC. Directe vergelijkend onderzoek tussen de behandeling met rituximab en met chloorambucil ontbreekt. Uit de veiligheidsgegevens van het LRF CLL4<sup>16</sup> (zie hoofdstuk 3a) komt naar voren dat met name neutropenie significant meer voorkwam bij patiënten behandeld met FC (56%) vergeleken met patiënten behandeld met chloorambucil (28%,  $p < 0.0001$ ). Bovendien waren patiënten in de FC groep significant meer dagen gehospitaliseerd dan in de chloorambucil groep (38% vs 22%,  $p < 0.0001$ ). Ook anemie, koorts ( $\geq 1$  episode), graad 3 of 4 misselijkheid of braken en overige ernstige bijwerkingen kwamen significant vaker voor met FC dan met chloorambucil. Vier patiënten (2%) overleden in de FC groep en 1 patiënt in de chloorambucil arm (0,3%).

Vergelijking alemtuzumab. De bijwerkingen van alemtuzumab bestaan eveneens voornamelijk uit hematologische bijwerkingen (met name pancytopenie met soms fatale bloedingen en hemolytische anemie) naast infusiegerelateerde bijwerkingen met name bij het begin van de behandeling. Infecties (vooral longontsteking) komen vooral voor bij non-responders en kunnen verband houden met de ziekte zelf. Zo trad ernstige infectie in de drie registratie-studies op bij 6 van de 48 responders en bij 36 van de 101 non-responders. Bijwerkingen gaven bij 28 tot 38% van de patiënten aanleiding tot het staken van de behandeling.<sup>21</sup>

**Conclusie.** Bij behandeling met FCR komen (met name ernstige) bijwerkingen vaker voor dan bij alleen FC. In de eerste lijn gaat dit niet gepaard met een toename van infecties, in de tweede lijn wel (hepatitis B). Behandeling met FC leidt tot meer (ernstige) bijwerkingen dan behandeling, met name vaak tot zeer vaak voorkomende hematologische bijwerkingen, in vergelijking met chloorambucil. Bijwerkingen geven bij rituximab ongeveer even vaak als bij alemtuzumab

aanleiding tot het staken van de behandeling, maar rituximab gaat mogelijk vaker gepaard met aan de behandeling gerelateerde infecties.

**3c1 Ervaring.** Rituximab is sinds 1998 geregistreerd voor de behandeling van chemoresistente en recidiverende patiënten met gevorderd folliculair lymfoom. In 2002 volgde de registratie voor de behandeling van diffuus grootcellig B-cel lymfoom in combinatie met cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (R-CHOP). De toepassing bij niet eerder geregistreerde behandeling met gevorderd folliculair non-Hodgkin lymfoom in combinatie met cyclofosfamide, vincristine en prednison (CVP) is in 2005 geregistreerd (R-CVP), dit werd uitgebreid naar de combinatie met chemotherapie in 2008 (R-CHEMO). De registraties voor onderhoudstherapie en reumatoïde artritis werden in 2006 verkregen. Alemtuzumab is sinds juli 2001 geregistreerd in de EU. Per jaar worden ongeveer 45.000 verpakkingen van alemtuzumab omgezet.

<b>Tabel 7. Ervaring met rituximab toegevoegd aan fludarabine/cyclofosfamide (FCR) en met fludarabine/cyclofosfamide (FC) voor de indicatie onbehandelde en recidief/refractaire Chronische Lymfatische Leukemie*</b>				
	FCR	FC	chloorambucil	alemtuzumab
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X			
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren				x
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X	x	

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

**Conclusie.** De met rituximab opgedane ervaring is ruim. De ervaring met rituximab bij chronische lymfatische leukemie is beperkt. De ervaring met chloorambucil, fludarabine, cyclofosfamide is ruim, die met alemtuzumab is voldoende.

### 3c2 Toepasbaarheid

Het gebruik van rituximab wordt voornamelijk beperkt door de bijwerkingen (zie 3.b) Rituximab wordt bij de behandeling van CLL patiënten toegevoegd aan FC chemotherapie. In tabel 8 wordt de toepasbaarheid van alleen rituximab besproken.

<b>Tabel 8. Toepasbaarheid rituximab</b>	
<b>Waarschuwingen en voorzorgen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verhoogd risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Patiënten op PML controleren. Bij vermoeden van PML gebruik staken.</li> <li>- Terughoudendheid geboden bij lymfocyten aantal <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> vanwege kans op ernstige infusiereacties en cytokine release syndroom. Bij eerste infusie een verlaagde infusiesnelheid overwegen.</li> <li>- Bij ernstige cytokine release syndroom infusie direct onderbreken.</li> <li>- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met humane antimuis antilichaam- of humane antichimerische antilichaam (HAMA/HACA) titers, cardiale aandoeningen, pulmonale insufficiëntie en bij pulmonale tumorinfiltratie en patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis B</li> <li>- Voorzichtigheid geboden bij neutrofielen <math>&lt; 1,5 \times 10^9/l</math> en/of een bloedplaatjesaantal <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math></li> </ul>
<b>Contra-indicaties</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Overgevoeligheid voor muriene eiwitten</li> <li>- Actieve, ernstige infecties.</li> </ul>
<b>Speciale groepen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege gebrek aan gegevens</li> <li>- Geen aanpassing van de dosering noodzakelijk voor oudere patiënten (&gt; 65 jaar)</li> <li>- Gebruik tijdens zwangerschap ontraden omdat IgG de placentabarrière kan passeren</li> <li>- Gebruik tijdens borstvoeding ontraden en gedurende 12 maanden volgend op de behandeling</li> </ul>
<b>Interacties</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiënten HAMA/HACA titers kunnen allergische of overgevoelighedsreacties vertonen, wanneer ze behandeld worden met andere diagnostische of therapeutische monoklonale antilichamen</li> </ul>

Het EPAR geeft geen informatie over de vraag in hoeverre behandeling met rituximab invloed heeft op de inzetbaarheid van o.a. stamceltransplantatie als mogelijke vervolgbehandeling.

Met chloorambucil gelden waarschuwingen en voorzorgen in verband met beenmergremming, leverfunctiestoornissen, uremie, urinezuurspiegel, lymfatisch infiltraat van het beenmerg, en risico op leukemie, anticonceptie bij man en vrouw en vaccinaties. Met alemtuzumab is voorzichtigheid

geboden bij patiënten met hartziekten die antihypertensiva ontvangen, is premedicatie en tijdens de behandeling antimicrobiële en antivirale profylaxe geïndiceerd en moet vaccinatie met levende virale vaccins vermeden worden. Alemtuzumab is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve systemische infectie of HIV, actieve secundaire maligne tumoren en tijdens zwangerschap of borstvoeding. Monitoring van het cytomegalovirus en Epstein-Barr virus is vereist.

**Conclusie.** De toepasbaarheid van rituximab in combinatie met FC wordt vooral beperkt door de bijwerkingen. Deze zijn uitgebreider dan die van FC alleen. Daarnaast is er gebrek aan gegevens bij speciale groepen.

### **3c3 Gebruiksgemak**

Rituximab wordt als intraveneus infuus toegediend. Voorafgaande aan iedere infusie dient premedicatie te worden gegeven. Deze bestaat uit adequate hydratatie en een urinezuurverlagend middel (ter verlaging van het risico op tumorlysis syndroom) en bij lymfocytenaantal  $>25 \times 10^9/l$  prednis(ol)on 100 mg i.v. ter vermindering van het aantal en de ernst van acute infusiereacties en/of cytokine release syndroom. Fludarabine en cyclofosfamide werden in de vergelijkende onderzoeken intraveneus of oraal toegediend. Chloorambucil wordt oraal toegediend. Alemtuzumab wordt als intraveneus infuus toegediend.

**Conclusie.** Rituximab (in combinatie met FC), FC en alemtuzumab hebben een vergelijkbaar gebruiksgemak. Chloorambucil heeft vanwege de orale toediening een hoger gebruiksgemak.

### **3d Eindconclusie therapeutische waarde**

Eerstelijnsbehandeling FCR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, bij patiënten met een goede conditie en/of geen comorbiditeit. FCR heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van chloorambucil, bij patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit.

Tweedelijnsbehandeling FCR heeft als tweedelijnsbehandeling een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, voor die patiënten die niet eerder behandeld zijn geweest met rituximab of andere monoklonale antilichamen en die in goede conditie zijn. Patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit die een initiële behandelrespons op chloorambucil hadden van een jaar of langer, blijven in aanmerking komen voor herhaalde behandeling met chloorambucil. Bij patiënten met recidief/refractair CLL en cytogenetische afwijkingen, met name Del17p, is behandeling met FCR therapeutisch gelijkwaardig aan alemtuzumab.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

### **4a Claim van de fabrikant**

“Uit diverse directe en indirecte vergelijkingen tussen rituximab in combinatie met chemotherapie en chemotherapie alleen is gebleken dat de toevoeging van rituximab zowel in de eerstelijns behandeling als bij recidief en refractaire patiënten met CLL leidt tot hogere responspercentages en langere progressievrije periodes. Zoals ook bij de behandeling van het folliculaire non-Hodgkin lymfoom het geval is zal rituximab in de Nederlandse situatie doorgaans aan de bestaande chemotherapeutische behandelingen worden toegevoegd. Gezien de beschikbare data zal dit voornamelijk plaatsvinden bij patiënten die in aanmerking komen voor responsgerichte behandeling.”... “Rituximab in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide heeft nu, zowel in retrospectieve vergelijkingen als in een prospectieve fase III studie, aangetoond de totale overleving van CLL patiënten significant te verlengen ten opzichte van een behandeling met fludarabine en cyclofosfamide alleen. Deze R-FC combinatie geeft tevens een verbetering van andere belangrijke klinische parameters zoals PFS, respons en tijd tot volgende behandeling.”

### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Eerstelijnsbehandeling. In de fase III studie bij niet eerder behandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) geeft rituximab toegevoegd aan fludarabine/cyclofosfamide (FCR) een significante verlenging van de mediane progressievrije overleving (PFS) van acht maanden en significante verbetering van de responspercentages vergeleken met fludarabine/cyclofosfamide (FC). Bij patiënten met stadium Binet C werd met FCR geen langere progressievrije overleving gevonden. FCR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, voor patiënten die in redelijke/goede conditie verkeren en/of geen comorbiditeit hebben. FC en FCR hebben een

therapeutische gelijke waarde ten opzichte van chloorambucil. Bij CLL patiënten die behandeld worden met FCR komen de bijwerkingen neutropenie en leukopenie vaker voor dan bij de behandeling met alleen FC, zonder toename van infecties.

Tweedelijnsbehandeling. Bij patiënten met recidief of refractair CLL die niet vooraf behandeld waren met rituximab of andere monoklonale antilichamen gaf tweedelijnsbehandeling met FCR een significant en klinisch relevant langere PFS en frequentere tumorrespons. Een verschil in OS is niet aangetoond. FCR heeft als tweedelijnsbehandeling van de groep die niet voorbehandeld is met rituximab of andere monoklonale antilichamen een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC. FCR bij patiënten met recidief/refractair CLL en cytogenetische afwijkingen, met name Del17p, is therapeutisch gelijkwaardig aan alemtuzumab. Bij behandeling met FCR moet rekening gehouden worden met verhoogde kans op infecties (hepatitis B is gemeld) en mogelijk frequentere hematologische bijwerkingen.

## 5. CFH-advies

Eerstelijnsbehandeling met fludarabine/cyclofosfamide/rituximab (FCR) heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fludarabine/cyclofosfamide (FC), bij patiënten die thans voor FC in aanmerking komen. Dit zijn met name patiënten met een goede conditie en/of geen comorbiditeit. FCR heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van chloorambucil, bij patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit.

Tweedelijnsbehandeling met FCR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, voor patiënten die niet eerder behandeld zijn geweest met rituximab of andere monoklonale antilichamen en in goede conditie zijn. Patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit die een initiële behandelrespons op chloorambucil hadden van een jaar of langer, blijven in aanmerking komen voor herhaalde behandeling met chloorambucil. Bij patiënten met recidief/refractair CLL en cytogenetische afwijkingen, met name Del17p, is behandeling met FCR therapeutisch gelijkwaardig aan alemtuzumab. Bij behandeling met FCR moet rekening gehouden worden met verhoogde kans op infecties (hepatitis B is gemeld) en mogelijk frequentere hematologische bijwerkingen.

## 6. Literatuur

1. Oers MHJ van, Janssens A. Chronische lymfatische leukemie. In: Löwenberg B et al. (red.). Handboek hematologie. Utrecht: De Tijdstroom, 2008: 337-349.
2. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukemia. Lancet 2008; 371:1017-1029.
3. Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab November 2008. Diemen: CVZ, 2008.
4. Kostenprognose alemtuzumab November 2008. Diemen: CVZ, 2008.
5. Databank VIKC, [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl), juni 2009.
6. HOVON CLL werkgroep (Oers MHJ van, et al., red.). Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronische lymfatische leukemie. HOVON 2008. [www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/chronische-lymfatische-leukemie](http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/chronische-lymfatische-leukemie)
7. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 1998; 338: 1506-1514.
8. Wendtner CM, 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.
9. Schweighofer CD, Hallek M, Wendtner C-M. Eradication of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Mal Reports 2008; 3:54-60.
10. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009; 114: 3382-3391.
11. Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2006; 24: 1575-1581.
12. Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. Cancer 2006; 107: 1542-1550.
13. EPAR Rituximab (MabThera) Rev.21, 30/10/2009. Londen: CHMP/EMA, 2010.  
<http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/m.htm>

14. 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.
15. 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.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 230-239.
17. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1750-1757.
18. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1756-1765.
19. 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; 99: 3554-3561.
20. 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.
21. Update EPAR alemtuzumab 2005 (MabCampath®)(rev. 9 [08-08-2008]). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
22. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 498-503.
23. Wierda W, O'Brien S, Faderl S, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer* 2006; 106: 337-345.
24. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975-980.
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 alemtuzamab 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. Schiavone EM, De Simone M, Palmieri S, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2003;71: 23-28.
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. Forconi A, Fabbri A, Lenoci M et al. Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol* 2008; 26: 247-251.
30. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1414-1420.
31. 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.
32. 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.
33. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). London: EMEA, 2006. [www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)
34. 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.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 augustus 2010.*

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



## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

#### Kosten

##### Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	[geneesmiddel]	[geneesmiddel]
prijs*		
kosten per 28 dagen		

\*Bron: Z-index. [Maand, jaar.]

#### CFH-advies

Eerstelijnsbehandeling met FCR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, bij patiënten die thans voor FC in aanmerking komen. Dit zijn met name patiënten met een goede conditie en/of geen comorbiditeit. FCR heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van chloorambucil, bij patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit.

Tweedelijnsbehandeling met FCR heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, voor patiënten die niet eerder behandeld zijn geweest met rituximab of andere monoklonale antilichamen en in goede conditie zijn. Patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit die een initiële behandelrespons op chloorambucil hadden van een jaar of langer, blijven in aanmerking komen voor herhaalde behandeling met chloorambucil. Bij patiënten met recidief/refractair CLL en cytogenetische afwijkingen, met name Del17p, is behandeling met FCR therapeutisch gelijkwaardig aan alemtuzumab. Bij behandeling met FCR moet rekening gehouden worden met verhoogde kans op infecties (hepatitis B is gemeld) en mogelijk frequentere hematologische bijwerkingen.

#### Preparaattekst

Hoofdstuk:

Stofnaam: rituximab

Merknaam: MabThera®

Fabrikant:

Samenstelling:

ATC-code:

Vergoedingsstatus:

WTB/bijlage 2/etc.:

Eigenschappen:

Indicaties: Rituximab is in combinatie met chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met onbehandelde en recidiverende/refractaire Chronische Lymfatische Leukemie (CLL). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die eerder zijn behandeld met monoklonale antilichamen waaronder rituximab, of patiënten refractair voor eerdere behandeling met rituximab plus chemotherapie.

Contra-indicaties:

Zwangerschap:

Lactatie:

Bijwerkingen:

Interacties:

Waarschuwingen/Voorzorgen:

Overdosering:

Dosering:

#### Benodigde vervolgacties Kompas:

Inleiding aanpassen

De recent uitgebreide indicatie is momenteel adequaat kort omschreven als 'Chronische lymfatische leukemie in combinatie met chemotherapie'.

## **Kostenprognose van opname van rituximab (Mabthera®) voor chronische lymfatische leukemie in de beleidsregel dure geneesmiddelen.**

### ***1. Inleiding***

NVZ heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten van rituximab (MabThera®) voor de eerste en tweedelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) in combinatie met chemotherapie. 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.

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

Rituximab (Mabthera®) is geregistreerd voor:

1. De behandeling van patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie (1998).
2. De behandeling van nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met cyclofosfamide, vincristine en prednison (CVP)(2004).
3. Onderhoudsbehandeling van patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie, al dan niet in combinatie met rituximab (2006).
4. De behandeling van patiënten met CD-20 positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom in combinatie met cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (CHOP)(2003).
5. Rituximab in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of intolerantie hebben ondervonden bij andere Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs), inclusief één of meer tumor necrose factor (TNF)-blokkerende therapieën.
6. Als onderhoudsbehandeling van patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie, al dan niet in combinatie met rituximab.
7. Voor de eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie in combinatie met chemotherapie.
8. Voor vervolghandeling in patiënten met chronische lymfatische leukemie die niet eerder behandeld zijn met rituximab.

## 2. Uitgangspunten

### **Indicatie**

Rituximab in combinatie met FC chemotherapie (FCR) heeft in de eerste lijn een meerwaarde in de behandeling van CLL patiënten met een redelijke of goede conditie en/of geen comorbiditeit. In de tweedelij heeft FCR een therapeutische meerwaarde ten opzichte van FC, voor die patiënten die niet eerder behandeld zijn geweest met rituximab of andere monoklonale antilichamen

### **Aantal patiënten**

Chronische lymfatische leukemie is de bij volwassenen meest voorkomende vorm van leukemie in de Westerse wereld. In Nederland worden er volgens de gegevens van de integrale kankercentra ongeveer 630 gevallen per jaar gediagnosticeerd<sup>1</sup>. Klachtenvrije patiënten in een goede conditie worden meestal niet behandeld. Eerder is door de HOVON geschat dat 30% van de patiënten nooit zal starten met enige vorm van behandeling<sup>2</sup>. Hieruit volgt dat 440 patiënten uiteindelijk wel behandeld gaan worden. Afhankelijk van hun conditie en de mogelijke aanwezigheid van comorbiditeit komen patiënten in aanmerking voor behandeling met chloorambucil of FCR. Patiënten die in een relatief goede conditie verkeren kunnen met FCR behandeld worden, zwakkere patiënten worden behandeld met chloorambucil. Het is niet bekend welk percentage van de patiënten in aanmerking komt voor FCR. De CFH gaat ervan uit dat 50% van de patiënten in aanmerking komt voor eerstelijnsbehandeling met FCR. Dit komt neer op 220 patiënten per jaar die in aanmerking komen voor FCR.

Daarnaast is rituximab ook geregistreerd voor tweedelijnsbehandeling van patiënten met CLL die niet eerder behandeld zijn met rituximab. Het is op dit moment onduidelijk hoeveel patiënten in aanmerking zullen komen voor vervolgbehandeling met rituximab. Patiënten die al eerder behandeld zijn met rituximab komen niet in aanmerking. Patiënten met een matige of slechte conditie en/of comorbiditeit die een initiële behandelrespons op chloorambucil hadden van een jaar of langer, blijven in aanmerking komen voor herhaalde behandeling met chloorambucil, en komen vermoedelijk niet meer in aanmerking voor chemotherapie. De CFH schat dat er maximaal 110 patiënten per jaar behandeld gaan worden met FCR in de tweedelij. Naar mate de combinatie RFC vaker toegepast wordt in de eerstelijnsbehandeling zullen er minder patiënten zijn in de tweede lijn die niet eerder behandeld zijn met rituximab. Daarom wordt verwacht dat het aantal patiënten dat met rituximab behandeld wordt in de tweede lijn na verloop van tijd af zal nemen.

In totaal wordt in deze kostenprognose daarom uitgegaan van 220-330 patiënten per jaar.

### **Dosering en kosten**

Per 100 mg kost rituximab 284,41 euro (AIP). Op deze basis kost een standaarddosering (375 mg/ m<sup>2</sup>) op dag 1 van de eerste behandeling:  $3,75 \times 1,8 \times 284,41 = 1.919,77$  euro (oppervlak volwassen man: 1,8 m<sup>2</sup>). De dosis op dag 1 van elke volgende cyclus: 500 mg/m<sup>2</sup>:  $5,00 \times 1,8 \times 284,41 = 2.559,70$  euro.

Op basis van het behandelingschema zoals gebruikt in de klinische trial wordt uitgegaan van 6 infusies in totaal<sup>3</sup>. Uitgaande van een patiënt met een lichaamsoppervlak van 1,8m<sup>2</sup> bedragen de kosten van de behandeling €14.697 per patiënt.

## 3. Kostenprognose

Uitgaande van 220-330 patiënten bedragen de geprognosticeerde kosten circa € 3,23-4,85 miljoen euro per jaar. Rituximab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

<sup>1</sup> Kennisnetwerk integrale kankercentra, incidentiecijfers invasieve tumoren <http://www.ikcnet.nl/>

<sup>2</sup> Kostenprognose Alemtuzumab voor chronische lymfatische leukemie.

<sup>3</sup> European public assessment report (EPAR) for Mabthera, EMEA/H/C/165/II/0060

## Vraagstelling doelmatigheidstoets rituximab (Mabthera®) voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) in combinatie met chemotherapie.

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor rituximab bij de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) in combinatie met chemotherapie.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van rituximab bij de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) in combinatie met chemotherapie?
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Er zijn twee verschillende patiëntenpopulaties onderzocht: Patiënten die in eerste lijn behandeld worden voor CLL en patiënten die al eerder behandeld zijn met een andere behandeling dan rituximab. De eerste patiëntenpopulatie is gebaseerd op de CLL-8 studie. In totaal zijn 817 CLL patiënten gerandomiseerd naar twee behandelingen: rituximab toegevoegd aan FC chemotherapie (FCR) en FC chemotherapie (fludarabine en cyclofosfamide) alleen. De gegevens voor de tweede patiëntenpopulatie zijn afkomstig uit de REACH studie. Hiervoor werden 552 al eerder behandelde patiënten gerandomiseerd naar FC of FCR.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	Voor de doelmatigheidsindicatie is toevoeging van rituximab aan fludarabine en cyclofosfamide als eerstelijnsbehandeling bij CLL vergeleken met FC chemotherapie (fludarabine en cyclofosfamide) en chloorambucil. Rituximab + FC als vervolgbehandeling is vergeleken met FC chemotherapie alleen.
<b>Effectiviteit</b>	Het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs).
<b>Kosten</b>	Direct medische kosten.
<b>Incrementele kosteneffectiviteit</b>	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.
<b>Model</b>	Het Markov model bestaat uit drie gezondheidstoestanden: 'progressievrije overleving (PFS)', 'progressie (PD)' en 'dood'. De cycluslengte bedraagt 1 maand. Alle patiënten starten in de gezondheidstoestand 'progressievrije overleving (PFS)' en in volgende modelcycli kunnen patiënten in de huidige gezondheidstoestand blijven of overgaan naar de twee andere gezondheidstoestanden.
<b>Tijdshorizon</b>	De effectiviteitsdata uit de CLL-8 en REACH studies zijn gebaseerd op een mediane follow-up periode van respectievelijk 25,4 en 25,3 maanden en deze data zijn in het model geëxtrapoleerd tot 15 jaar .
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	De incrementele kosteneffectiviteitsratio's voor eerstelijnsbehandeling ten opzichte van chloorambucil bedragen € 6.837 per gewonnen levensjaar en € 8.435 per gewonnen QALY. De incrementele kosteneffectiviteitsratio's ten opzichte van FC chemotherapie bedragen voor eerstelijnsbehandeling € 12.895 per gewonnen levensjaar en € 15.847 per gewonnen QALY en voor vervolgbehandeling € 19.502 per gewonnen levensjaar en € 22.190 per gewonnen QALY.
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van rituximab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling  
doelmatigheid***

Een patiënten registratie, PHAROS, wordt door HOVON in samenwerking met het iMTA, integrale kankercentra uit drie regio's en een aantal farmaceutische bedrijven opgezet.

De volgende gegevens zullen met behulp van Case Report Forms worden verzameld:

- Basiskennmerken: demografische kenmerken van patiënten, diagnose en histologie typering, gebruikte procedures voor diagnose en behandeling, co-medicatie, bijwerkingen, soort behandeling, behandelduur, gebruikte dosering en aantal kuren en redenen voor stoppen/aanpassen van de behandeling
- Klinische uitkomstmaten: progressievrije overleving (PFS), behandelrespons (complete respons (CR), partiële respons (PR), geen respons (NR), tijd tot vervolgbehandeling (TTNT), overleving, toxiciteit.
- Zorgconsumptie: algehele behandelkosten (medicatie, toedieningskosten), poliklinische en ziekenhuisbezoeken en behandelprocedures

***Gegevensverzameling  
doeltreffende toepassing***

De gegevens die in de patiëntenregistratie verzameld worden kunnen ook gebruikt worden voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing. Hierbij wordt onderzocht hoe de behandeling kan worden verbeterd en hoe rituximab bij de behandeling het best kan worden ingezet, zowel wat betreft de klinische toepassing als de doelmatige toepassing.

***Duur  
gegevensverzameling***

Naar verwachting zullen gedurende 3 jaar gegevens worden verzameld.

***Randvoorwaarden en  
knelpunten***

- Financiering en samenwerking van de partijen om de PHAROS op te starten;
- Het representatief zijn van de data uit de drie IKC-regio's voor Nederland;
- Selectiebias bij de keuze van de eerstelijnsbehandeling waardoor onvergelykbaarheid in de behandelgroepen ontstaat;
- Confounding en informatiebias bij vergelijking van observationele data en bij de interpretatie van prospectief en retrospectief verzamelde data;
- Dynamiek in klinisch handelen door de introductie van nieuwe behandelingen, uitbreiding indicaties, wijziging in richtlijnen of financiering van behandeling;
- Tijdige beschikbaarheid van voldoende overlevingsgegevens uit de CLL-8 follow-up studie en de mate waarin cross-over de interpretatie van de data beïnvloedt;
- Beschikbaarheid en relevantie van de utiliteiten zoals verzameld in de regio IKZ;

***Lopend onderzoek en  
aanvullende gegevens***

De aanvrager beschrijft een aantal studies die op afzienbare termijn gaan starten of al gestart zijn. De data van twee studies worden dit jaar verwacht. In 2011 worden de gegevens van twee andere studies verwacht. De aanvrager geeft aan dat gegevens die in gepubliceerde vorm beschikbaar zijn gerapporteerd zullen worden.

***Eindconclusie***

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor rituximab voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht:

- De onderbouwing van de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte zorgconsumptie ontbreekt;
- De onderbouwing van de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte kosten van bijwerkingen ontbreekt;
- De aanvrager dient bij het uitkomstenonderzoek gegevens over de niet-medische kosten door productieverlies te verzamelen.

## 1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van rituximab (Mabthera®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van rituximab, conform de richtlijnen voor farmacoeconomisch onderzoek<sup>1,2,3</sup>. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor rituximab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid (kosteneffectiviteit) van rituximab in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over de doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- 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 4 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 rituximab op de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van rituximab uitgevoerd in Pubmed, Embase en EURONHEED met de termen 'cost', 'cost-effectiveness', 'treatment cost', 'cost utility', 'cohort' en 'quality of life' in combinatie met de zoektermen 'rituximab' al dan niet in combinatie met 'chronic lymphocytic leukemia' of 'CLL'. Daarnaast heeft de aanvrager op de websites van NICE en de Cochrane collaboration gezocht naar relevante publicaties. Er werden geen relevante studies gevonden die zijn gebruikt in de doelmatigheidsindicatie. Er is tevens een literatuuronderzoek gedaan naar een van de hoofdonderzoekers van de MD Anderson cohort study met de termen 'rituximab', 'CLL' en 'Tam CS'. Twee relevante artikelen werden gevonden die in het dossier zijn gebruikt.

De CFH heeft op 20 mei 2010 een additioneel literatuuronderzoek in Medline, Embase en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'rituximab' en 'chronic lymphocytic leukemia' of 'CLL' in combinatie met de zoektermen 'cost' of 'utility' of 'cost-effectiveness' of 'cost-benefit' of 'treatment costs'. Dit leverde geen relevante extra resultaten op.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar.

### 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van rituximab bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in rituximab 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 rituximab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van rituximab in de beleidsregel dure geneesmiddelen ( $t=0$ ) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van rituximab in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van rituximab 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  $t=4$  jaar. Daarbij gaat het vooral 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 rituximab in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft voor de doelmatigheidsindicatie van rituximab gebruik gemaakt van een economisch model. Daarbij is een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd m.b.v. een Markov model. Hiervoor zijn gegevens uit gepubliceerde klinische studies gecombineerd met lokale kostengegevens.

Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek richt zich zowel op de gegevensverzameling ten behoeve van de doelmatigheid op  $t=4$  jaar als op de doeltreffende toepassing van rituximab. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de Nederlandse PHAROS database, een samenwerkingsverband tussen HOVON, iMTA, IKC en verschillende farmabedrijven, waaronder de fabrikant van rituximab. De dataverzameling voor de PHAROS database is in mei 2009 van start gegaan.

Conclusie: De aanvrager heeft een Nederlandse doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek ten behoeve van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing in de vraagstelling beschreven.

### 4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie zoals berekend middels een Markov model is gebaseerd op data uit de fase III registratiestudies CLL-8 en REACH. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het  $t=0$  model zijn uitgebreid beschreven in de aanvraag. Op basis van de uitgevoerde analyses worden de kritische parameters aangewezen die een grote impact hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio en waarnaar nader onderzoek zou moeten plaatsvinden voor het vaststellen van de doelmatigheid op  $t=4$ . Het  $t=0$  model zal enigszins worden aangepast en dan gebruikt worden voor de berekening van de doelmatigheid op  $t=4$  jaar.

#### 4.1 Patiëntenpopulatie

Er zijn twee verschillende patiëntenpopulaties onderzocht:

Patiënten die in eerste lijn behandeld worden voor CLL en patiënten die reeds eerder behandeld zijn met een andere behandeling dan rituximab.

##### Eerstelijnsbehandeling:

Deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op de CLL-8 studie en hierin werden patiënten geïncludeerd die nog niet eerder behandeld zijn voor CLL. In totaal werden 817 CLL patiënten gerandomiseerd naar twee behandelingen: rituximab toegevoegd aan FC chemotherapie (FCR: fludarabine, cyclofosfamide en rituximab) en FC chemotherapie (fludarabine en cyclofosfamide) alleen. De mediane leeftijd van de deelnemers was 61 jaar en 74% van de deelnemers was man. Patiënten

waren CD20-positief en 95% had Binet stadium B/C ziekte. In het model is de gemiddelde leeftijd van 59 jaar gebruikt.<sup>4</sup>

#### Vervolgbehandeling

Hierbij gaat het om patiënten die eerder behandeld zijn voor CLL, maar nog niet behandeld zijn met rituximab. De gegevens voor deze patiëntenpopulatie zijn afkomstig uit de REACH studie<sup>5</sup>. In totaal werden 552 patiënten gerandomiseerd naar FC of RFC. Patiënten waren eerder behandeld met chloorambucil al dan niet in combinatie met prednison, fludarabine of een een alkylenderend middel bevattende combinatietherapie, maar niet met een combinatie van een alkylenderend middel en een nucleoside analoog. Patiënten hadden eerder minstens 6 maanden respons op fludarabine. De mediane leeftijd van de deelnemers was 62 jaar en 67% van de deelnemers was man. Patiënten waren CD20-positief en 90% had Binet stadium B/C ziekte. In het model is de gemiddelde leeftijd van 62 jaar gebruikt.

## **4.2 Vergelijkende behandeling**

Voor de doelmatigheidsindicatie is toevoeging van rituximab aan fludarabine en cyclofosfamide als eerstelijnsbehandeling bij CLL vergeleken met FC chemotherapie (fludarabine en cyclofosfamide) en chloorambucil. Door het ontbreken van direct vergelijkende studies van de combinatie rituximab/fludarabine/cyclofosfamide met chloorambucil is gebruik gemaakt van een Bayesiaanse mixed treatment comparison voor een indirecte vergelijking.

Voor patiënten die eerder behandeld zijn wordt R+FC vergeleken met FC chemotherapie alleen. Voor deze vergelijking heeft de aanvrager gebruik gemaakt van de resultaten van de REACH studie.

## **4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

De primaire uitkomstmaten zijn het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). Voor rituximab als eerstelijnsbehandeling zijn de overall survival en progression free survival uit de twee interim analyses van de CLL-8 studie gebruikt in het model. Voor rituximab als tweedelijnsbehandeling zijn de gegevens uit de REACH<sup>5</sup> studie gebruikt. De gegevens uit de beide studies zijn in het model geëxtrapoleerd naar de lange termijn op basis van een Weibull parametrische verdeling. Hierbij is voor beide behandelingslijnen ervan uitgegaan dat na het optreden van progressie de kans op overlijden gelijk is voor rituximab en de vergelijkende behandeling.

Tijdens de CLL-8 studie is de kwaliteit van leven niet gemeten. Tijdens de REACH studie is kwaliteit van leven gemeten m.b.v. de FACT-G. Voor de FACT-G is echter op dit moment nog geen methode beschikbaar om de uitkomsten te vertalen naar utiliteiten.

De aanvrager geeft aan dat daarom voor de utiliteiten in het model gebruik is gemaakt van een HTA rapport van de behandeling van fludarabine bij patiënten met CLL<sup>6</sup>. In dit HTA rapport hebben de auteurs de utiliteiten van progressievrije patiënten en patiënten met progressie geschat. Hierbij wordt aangegeven dat de studie van Holzner et al<sup>7</sup> gebruikt is om de schattingen te 'informer'. In de studie van Holzner et al is de kwaliteit van leven gemeten d.m.v. de FACT-G en EORTC QLQ-30 bij 81 patiënten met CLL die een eerstelijns behandeling ondergingen. Hierbij werd geen verschil gemaakt tussen patiënten met of zonder progressie. De gerapporteerde uitkomsten zijn niet omgezet in utiliteiten.

In het elektronische model wordt verwezen naar Ferguson, J, et al. (ISPOR 2008), deze referentie is echter niet opgenomen in het dossier. De volgende utiliteiten worden gebruikt in het model:

- Progressie vrij: 0,80
- Progressief: 0,60
- Dood: 0

Daarnaast heeft de aanvrager een gevoeligheidsanalyse nageleverd waarin de utiliteiten gebaseerd zijn op een recent gepubliceerde studie<sup>8</sup>. In deze studie werden 12 aan CLL gerelateerde gezondheidstoestanden ('vignettes') beschreven. De vignettes omvatten een beschrijving van de gezondheidstoestand gebaseerd op de mening van experts. Er zijn geen vragenlijsten voor patiëntgerapporteerde kwaliteit van leven gebruikt. In de vignettes werden de volgende stadia van CLL beschreven: 'volledige respons', 'gedeeltelijke respons', 'geen verandering', 'progressieve ziekte', tweedelijns behandeling' en 'derdelijnsbehandeling'. Daarnaast werden toestanden beschreven waarin 'geen verandering' gecombineerd werd met bijwerkingen van de behandeling.



De gezondheidstoestanden werden vervolgens gewaardeerd d.m.v. de standard-gamble methode in een steekproef van 89 personen (geen patiënten).

De aanvrager heeft de volgende utiliteiten gebruikt voor de gevoeligheidsanalyse:

volledige respons	0,91
partiële respons	0,84
geen verandering	0,78
progressieve ziekte	0,68
2 <sup>e</sup> lijnsbehandeling	0,71
3 <sup>e</sup> lijnsbehandeling	0,65

In het model is aangenomen dat de behandeling zelf geen effect heeft op de utiliteiten. Uit de registratiestudies blijkt echter dat de bijwerkingen neutropenie en leukopenie vaker voorkomen bij de behandeling met rituximab. De aanvrager baseert deze aanname op de FACT-G scores uit de REACH studie, waarbij geen effect van behandeling op de FACT-G gemeten werd. Hierbij is echter alleen gemeten voor de vergelijking tussen FC en FCR. Een effect van de behandeling op kwaliteit van leven voor FCR ten opzichte van chloorambucil is niet onderzocht.

De onzekerheid rondom de gebruikte utiliteiten is onderzocht in de gevoeligheidsanalyse.

Alleen de directe kosten binnen de gezondheidszorg zijn opgenomen in het model, namelijk de kosten van medicatie, consulten specialist, behandeling van bijwerkingen, eventuele vervolgbehandelingen van CLL en ziekenhuisopnamen. Het medicatiegebruik is gebaseerd op de CLL-8 en REACH studies. Er wordt aangenomen dat patiënten die progressievrij zijn eens per 3 maanden een specialist opzoeken. Tijdens progressie wordt een specialistenbezoek per maand berekend. De aanvrager geeft aan de kosten van bijwerkingen gebaseerd te hebben op internationale publicaties en de RIVM "kosten van ziekten" gegevens, maar licht niet nader toe welke bijwerkingen op wat voor manier behandeld worden. De behandelingschema's voor therapieën na het optreden van progressie zijn weergegeven in tabel 27. De kostprijzen worden vermeld in tabel 1 van bijlage 1 (in euro's, basisjaar 2009).

De aanvrager geeft aan dat de indirecte kosten niet zijn meegenomen omdat het merendeel van de patiënten bij diagnose boven de 60 jaar is en omdat er voor de patiënten <65 jaar geen betrouwbare gegevens beschikbaar zijn over de arbeidsmarktparticipatie. De aanvrager argumenteert dat het weglaten van de indirecte niet-medische kosten een conservatieve aanname is omdat verlenging van de progressievrije overleving en de totale overleving tot gevolg heeft dat patiënten langer kunnen werken.

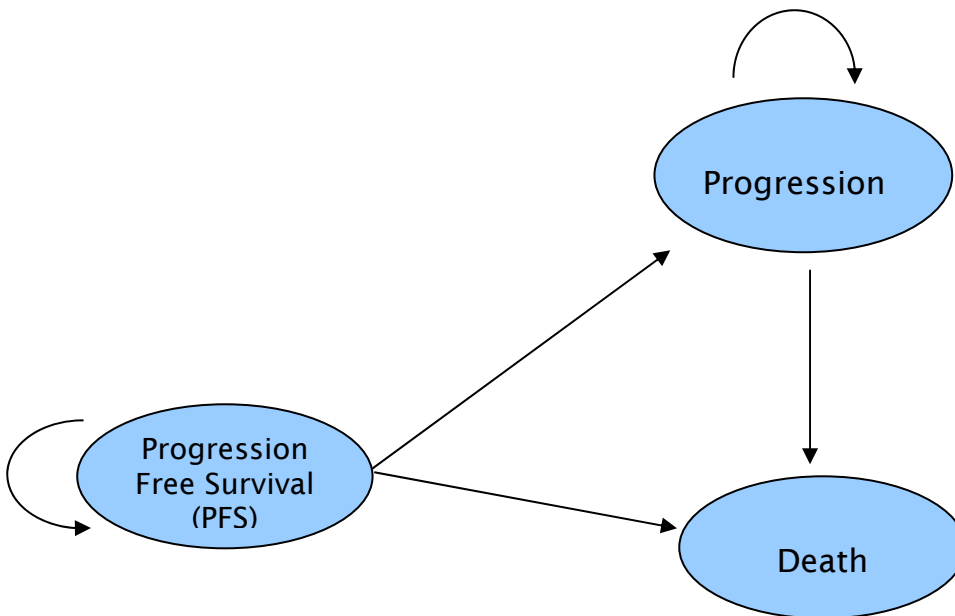
#### **4.4 Tijdschhorizon**

Voor de tijdschhorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is een tijdsperiode van 15 jaar genomen. De mediane overleving voor deze patiënten met CLL bedraagt ca. 5-10 jaar. Voor eerstelijnsbehandeling zijn de effectiviteitsdata uit de CLL-8 studie gebruikt, met een mediane follow-up periode van 25,4 maanden. De aanvrager geeft aan dat er ondertussen ook gegevens beschikbaar zijn na 37,7 maanden follow-up, maar dat deze gegevens niet op tijd beschikbaar waren om verwerkt te worden in het FE-model. Voor tweedelijnsbehandeling zijn gegevens uit de REACH studie gebruikt met een mediane follow-up van 25,3 maanden. De data uit de CLL-8 en REACH studies zijn in het model geëxtrapoleerd tot 15 jaar. Na 15 jaar zijn de meeste patiënten (>95%) overleden. De tijdschhorizon van 15 jaar kan daarom beschouwd worden als een levenslange analyseperiode. In gevoeligheidsanalyses is het effect van een kortere tijdschhorizon (5 en 10 jaar) bepaald.

#### **4.5 Model**

##### Modelstructuur

Het Markov model bestaat uit drie gezondheidstoestanden: 'progressievrije overleving (PFS)', 'progressie (PD)' en 'dood'. De cycluslengte bedraagt 1 maand. Alle patiënten starten in de gezondheidstoestand 'progressievrije overleving (PFS)' en in volgende modelcycli kunnen patiënten blijven in de huidige gezondheidstoestand of overgaan naar de twee andere gezondheidstoestanden. Zie figuur 1 voor de structuur van het gebruikte model.



**Figuur 1: Structuur van het gebruikte Markov model.**

#### Overgangskansen

De CLL-8 (eerstelijnsbehandeling) en REACH (vervolgbehandeling) studies zijn gebruikt voor het bepalen van de overgangskansen tussen de verschillende gezondheidstoestanden, het optreden van bijwerkingen graad 3 en 4, het toepassen van eventuele beenmergtransplantaties en bloedtransfusies en het bepalen van eventuele vervolgbehandelingen.

#### Modelaanname

Voor het model zijn de volgende aanname gedaan:

- Aan de gezondheidstoestand 'progressievrije overleving (PFS)' worden tevens maandelijkse vaste kosten toegekend (driemaandelijks bezoek aan de specialist, eenmalige kosten van behandeling van graad 3-4 bijwerkingen en eventueel toedienen van bloedtransfusies en beenmerg transplantatie als onderdeel van ondersteunende zorg)
- Aan de gezondheidstoestand 'progressie (PD)' worden tevens maandelijkse vaste kosten toegekend (maandelijks bezoek aan de specialist, kosten van eventuele vervolgbehandelingen omgerekend naar maandelijkse kosten)
- De kans op overlijden is gelijk voor beide behandelgroepen na het optreden van ziekteprogressie
- De waarde van utiliteiten is onafhankelijk van de gegeven behandeling
- Geen aparte kosten voor de behandeling van bijwerkingen van chloorambucil aangezien dit middel over het algemeen goed verdragen wordt
- In de kosten is voor alle chemotherapieën rekening gehouden met spillage
- De vervolgbehandelingen zijn gebaseerd op de CLL-8 en REACH studies, maar qua dosering en behandelduur aangepast aan de Nederlandse situatie, zoals weergegeven in tabel 27.
- Voor de kosten van bloedtransfusie is gebruik gemaakt van de totale kosten van Nederlandse bloedvoorziening gedeeld door het aantal jaarlijkse transfusies.

Het model is gevalideerd door een bureau dat de fabrikant heeft ingehuurd. In de validatie zijn de verkregen uitkomsten vergeleken met de lange-termijn gegevens zoals deze zijn gepubliceerd voor het MD Anderson cohort in de Verenigde Staten<sup>9</sup>. In deze fase II open-label studie ontvingen 300 patiënten met onbehandelde CLL rituximab in combinatie met fludarabine en cyclofosfamide. Deze publicatie betreft de follow-up data na 6 jaar.

#### Gevoeligheidsanalyses

Er worden door de aanvrager verschillende gevoeligheidsanalyses gepresenteerd. Univariate analyses zijn uitgevoerd voor de volgende parameters:

parameter	gevarieerd met:
disconteren (kosten/ effecten)	0 % / 1,5% 4 % / 0 % 0 % / 0 %
Kosten maandelijkse specialistenbezoek tijdens PFS	50% van baseline 150% van baseline
Kosten van bijwerkingen	50% van baseline 150% van baseline
andere kansverdeling voor extrapolatie	log normal log logistic Gompertz exponential
dosering medicatie	geplande dosis, geen spillage werkelijke dosis, incl spillage werkelijke dosis, geen spillage
utiliteiten (PFS/ PD)	0,6 / 0,6 0,8 / 0,8
utiliteiten op basis van Beusterien et al 2010 <sup>8</sup>	zie boven (4.3)
tijdshorizon	5 jaar 10 jaar

Daarnaast zijn probabilistische gevoeligheidsanalyses uitgevoerd.

#### 4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model zijn weergegeven in de onderstaande tabellen.

Doelmatigheidsindicatie rituximab als eerstelijnsbehandeling	Totale kosten	gewonnen QALY's	IKUR (€/QALY)	gewonnen levensjaren (LYG)	IKER (€/LYG)
R+FC	€ 36.070	4,583		6,181	
Chloorambucil	€ 18.011	2,442	8.435 €/QALY	3,540	6.837 €/LYG
FC chemotherapie	€ 20.148	3,578	15.847 €/QALY	4,947	12.895 €/LYG

Doelmatigheidsindicatie rituximab als eerstelijnsbehandeling	Totale kosten	gewonnen QALY's	IKUR (€/QALY)	gewonnen levensjaren (LYG)	IKER (€/LYG)
R+FC	€ 37.854	4,078	IKUR	5,651	IKER
FC chemotherapie	€ 223.250	3,420	22.191 €/QALY	4,902	19.502 €/LYG

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie uitgewerkt.

## 5. Uitkomstenonderzoek

Het door de aanvrager beschreven uitkomstenonderzoek wordt gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van rituximab in de dagelijkse praktijk vast te stellen en de doelmatige toepassing van rituximab in de dagelijkse Nederlandse praktijk te bepalen. Het uitkomstenonderzoek richt zich met name op het verzamelen van die gegevens die kritisch bleken in de doelmatigheidsindicatie. Een patiënten registratie, PHAROS, wordt door HOVON in samenwerking met het IMTA, integrale kankercentra uit drie regio's en een aantal farmaceutische bedrijven opgezet.

### **5.1. Patiëntenpopulatie**

Nederlandse patiënten met zowel niet eerder behandelde als eerder behandelde CLL in de ziekenhuizen van de drie deelnemende IKC regio's zullen in de patiëntenregistratie worden opgenomen. Patiënten worden prospectief gevolgd wanneer zij gediagnosticeerd worden en/of een behandeling krijgen. Van patiënten die behandeld worden en na 2000 gediagnosticeerd zijn zal ook retrospectief gekeken worden. De PHAROS database is in mei 2009 gestart met de dataverzameling. De verwachting is dat na vier jaar van meer dan 1.200 patiënten gegevens beschikbaar zijn met een minimale follow-up tijd van een jaar.

### **5.2. Vergelijkende behandeling**

In het uitkomstenonderzoek zullen alle gangbare behandelingen worden meegenomen. De kenmerken van het Nederlandse behandelpatroon zal uit dit register blijken.

### **5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek ten behoeve van doelmatigheid**

Gegevens zullen prospectief en retrospectief worden verzameld via een reeds opgezette patiënten registratie (PHAROS). Deze gegevens zullen met behulp van Case Report Forms worden verzameld. De volgende gegevens worden in de patiënten registratie verzameld:

Basiskkenmerken:

- Demografische kenmerken van patiënten
- Diagnose en histologie typering
- Gebruikte procedures voor diagnose en behandeling
- Behandeling
- Co-medicatie
- Bijwerkingen
- Soort behandeling, behandelduur, gebruikte dosering en aantal kuren
- Redenen voor stoppen/aanpassen van de behandeling

Klinische uitkomstmaten:

- Progressievrije overleving (PFS)
- Behandelrespons (complete respons (CR), partiële respons (PR), geen respons (NR))
- Tijd tot vervolgbehandeling (TTNT)
- Overleving
- Toxiciteit

Zorgconsumptie :

- algehele behandelkosten (medicatie, toedieningskosten)
- poliklinische en ziekenhuisbezoeken
- behandelprocedures

Utiliteiten:

- binnen de regio IKZ wordt los van het PHAROS een kwaliteit van leven onderzoek uitgevoerd; de aanvrager geeft aan pas na afloop in te kunnen schatten in hoeverre deze data bruikbaar en relevant zijn

De aanvrager geeft aan dat in het uitkomstenonderzoek geen Nederlandse utiliteiten bepaald zullen worden vanwege de minimale impact van de variatie in utiliteiten op de resultaten en de extra inspanning die dit meebrengt. De aanvrager geeft aan om op t=4 te bekijken in hoeverre de IKZ data bruikbaar zijn voor het onderzoek.

De CFH acht het meenemen van de niet-medische kosten een essentieel onderdeel van het uitkomstenonderzoek. Aangezien de meerderheid van de patiënten jonger is dan 65 jaar dienen deze gegevens in het uitkomstenonderzoek meegenomen te worden. De aanvrager dient aan te geven hoe deze gegevens verzameld gaan worden gedurende het uitkomstenonderzoek. Zie hiervoor de leidraad uitkomstenonderzoek en de richtlijnen farmaco-economisch onderzoek<sup>1,10</sup>.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de patiënten registratie PHAROS een goede bron voor de gegevensverzameling vormt. Gegevens over de niet-medische kosten zijn echter een essentieel onderdeel van het uitkomstenonderzoek en dienen in het uitkomstenonderzoek meegenomen te worden.

#### **5.4 Model**

De gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen gecombineerd worden met de gegevens uit klinische studies. Aangezien de mediane ziektevrije overleving in de CLL-8 studie ruim 30 maanden bedroeg voor rituximab verwacht de aanvrager niet dat binnen de studieperiode van drie jaar de mediaan zal worden waargenomen. Voor de klinische effectiviteit zal tevens gebruik worden gemaakt van de follow-up gegevens van zowel de CLL-8 als de REACH registratiestudies. Deze zullen vervolgens vergeleken worden met gegevens uit het MD Anderson cohort. Als de gegevens uit het IKZ onderzoek naar de kwaliteit van leven bij CLL patiënten hiervoor bruikbaar zijn zullen deze gegevens ter vervanging of aanvulling dienen van de huidige modelgegevens. Eventueel wordt een Bayesiaanse indirecte vergelijking gebruikt worden voor FCR vs. een vergelijkende behandeling waarvoor geen direct vergelijkende studie is opgesteld.

#### **5.5 Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar**

Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt van rituximab zal volgens de aanvrager worden berekend op t=4 jaar op basis het aangepaste t=0 model.

#### **5.6 Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk**

De gegevens die verzameld worden in de patiënten registratie kunnen ook gebruikt worden voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing, waarbij wordt onderzocht hoe de behandeling kan worden verbeterd en hoe rituximab bij de behandeling het best kan worden ingezet, zowel wat betreft de klinische toepassing als de doelmatige toepassing.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde Nederlandse registratieonderzoek een zinvolle studie is waarbij uiteindelijk een uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit en de doeltreffende toepassing van rituximab in de Nederlandse praktijksituatie. De aanvrager dient echter ook gegevens over de indirecte niet-medische kosten te verzamelen.

### **6. Uitvoerbaarheid**

Gezien het feit dat de patiënten registratie reeds is opgezet in samenwerking met een onderzoeksinstituut is het voorgestelde uitkomstenonderzoek in principe goed uitvoerbaar.

### **7. Knelpunten en randvoorwaarden**

De aanvrager geeft de volgende knelpunten en/of randvoorwaarden aan:

- Financiering en samenwerking van verschillende partijen om de PAHROS op te starten;
- Deelname van voldoende HOVON behandelcentra en de nauwgezetheid van dataverzameling binnen deze centra;
- Het representatief zijn van de data uit de drie IKC-regio's voor Nederland;
- Het aantal patiënten dat in de praktijk in de eerste lijn met rituximab toevoeging aan chemotherapie wordt behandeld;
- Selectiebias bij de keuze van de eerstelijnsbehandeling waardoor onvergelijkbaarheid in de behandelgroepen ontstaat;
- Confounding en informatiebias bij vergelijking van observationele data en bij de interpretatie van prospectief en retrospectief verzamelde data;
- Dynamiek in klinisch handelen door de introductie van nieuwe behandelingen, uitbreiding indicaties, wijziging in richtlijnen of financiering van behandeling;
- Tijdige beschikbaarheid van voldoende overlevingsgegevens uit de CLL-8 follow-up studie en de mate waarin cross-over de interpretatie van de data beïnvloedt;
- Totaal aantal relevante data dat door PHAROS verzameld wordt;
- Beschikbaarheid en relevantie van de utiliteiten zoals verzameld in de regio IKZ;
- De onzekerheid of de kwaliteit van leven data verzameld door de regio IKZ relevant zijn voor de behandeling met R-FC in vergelijking tot de standaardbehandeling;
- Het uiteindelijk kunnen identificeren van de standaardbehandeling voor Nederland aangezien de pilot en eerder onderzoek aangeeft dat dit mogelijk moeilijk gaat worden;
- Onbekend is of het mogelijk is om meer betrouwbare gegevens te verzamelen rondom de productiviteit van patiënten met CLL. Hiervoor is de aanvrager afhankelijk van de gegevens

zoals vermeldt in de patiënten statussen en deze bevatten over het algemeen niet dit soort informatie. Binnen PHAROS is men op dit moment niet van plan deze data additioneel te verzamelen.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager beschrijft een aantal studies die op afzienbare termijn gaan starten of al gestart zijn, en naar verwachting op t=4 afgerond zullen zijn. De CLL-8 en REACH studies lopen nog. De data van twee studies waarin rituximab toevoeging aan chemotherapie wordt vergeleken met observatie (CLL-7) en vergeleken met chloorambucil (MO20927) worden dit jaar verwacht. In 2011 worden de gegevens van twee andere studies verwacht: rituximab toegevoegd aan FC chemotherapie versus rituximab toegevoegd aan bendamustine bij eerstelijns CLL en rituximab toegevoegd aan chloorambucil versus rituximab toegevoegd aan bendamustine bij eerste- en tweedelijns CLL. Er lopen twee studies waarin FCR onderzocht wordt bij refractaire CLL. Een andere studie (CLL-UK) onderzoekt FCR vs FC in eerder behandelde CLL. De aanvrager geeft aan dat gegevens die in gepubliceerde vorm beschikbaar zijn gerapporteerd zullen worden.

## 9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor rituximab voldoende is uitgewerkt. De volgende punten behoeven volgens de CFH aandacht:

- De onderbouwing van de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte zorgconsumptie ontbreekt;
- De onderbouwing van de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte kosten van bijwerkingen ontbreekt;
- De aanvrager dient bij het uitkomstenonderzoek gegevens over de niet-medische kosten door productieverlies te verzamelen.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 augustus 2010.*

## 10. Literatuur

- 
- <sup>1</sup> College voor Zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmacoeconomisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen, April 2006.
  - <sup>2</sup> Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
  - <sup>3</sup> Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnpreizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
  - <sup>4</sup> EPAR rituximab. European Medicines Agency, Assessment report for Mabthera®(rituximab) EMEA/H/C/165/II/0064
  - <sup>5</sup> Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide alone, in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Accepted for publication by JCO 2010*
  - <sup>6</sup> Hancock S, Wake B, Hyde C Fludarabine as First line therapy for chronic lymphocytic leukemia. A West Midlands Health Technology Assessment Collaboration report. Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham 2003
  - <sup>7</sup> Holzner B, Kemmler G, Sperner-Unterweger B, et al. Quality of life measurement in oncology – a matter of the measurement instrument? *European Journal of Cancer* 2001; 37: 2349-2356
  - <sup>8</sup> Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 May 18;8:50.
  - <sup>9</sup> Tam, Cs, O'Brien S, Wierda W, et al. Long term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 2008; 112: 975-980
  - <sup>10</sup> College voor Zorgverzekeringen. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. Diemen, december 2008.