

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

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
7 juni 2011

Ons kenmerk
ZA/2011058504

Behandeld door
W. Goettsch

Doorkiesnummer
(020) 797 8057

Onderwerp
ofatumumab (Arzerra®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake ofatumumab (Arzerra®) afgerond. De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel "Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen" bij CVZ gedeponereerd in een brief van 1 december 2010 (10.4272/RP/YK). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van ofatumumab (Arzerra®) bij de indicatie chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt: Het weesgeneesmiddel ofatumumab liet een hoge objectieve respons zien in patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. Op basis van een retrospectieve vergelijking en gezien de ernst van de ziekte en de afwezigheid van een alternatieve behandeling wordt, ondanks de beperkte gegevens, geconcludeerd dat ofatumumab bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van geen ofatumumab behandeling.

Per jaar komen er circa 20 - 27 patiënten in aanmerking voor behandeling met ofatumumab. Uitgangspunt is dat de helft van deze patiënten (n=10 - 14) een volledig kuur voltooien, de kosten bedragen tussen € 515.000,- respectievelijk € 720.000,-. Voor de patiënten (n=10 - 13) die geen volledige kuur afmaken bedragen de kosten van een halve kuur € 258.000,- respectievelijk € 335.000,-. De geprognosticeerde totale kosten voor ofatumumab bedragen per jaar tussen de 0,8 en 1,1 miljoen euro. De kostendrempel per academisch centrum voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen is € 600.000,-. Aangezien het AMC fungeert als expertisecentrum voor de behandeling van refractair CLL en de gegevensverzameling voor het uitkomstenonderzoek coördineert, wordt de kostendrempel gehaald. Ofatumumab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor ofatumumab voldoende is uitgewerkt.

De doelmatigheidsindicatie is uitgewerkt middels een $t=0$ model. Hoewel de CFH van oordeel is dat de huidige doelmatigheidsindicatie in het algemeen inzichtelijk is, zijn er toch een aantal punten van aandacht met betrekking tot de gegevens voor BSC; de bepaling van de EQ-5D en een aantal modelaannames. Het uitkomstenonderzoek middels PHAROS levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing van ofatumumab en in principe voor de doelmatigheid van ofatumumab, waarbij het cruciaal is dat voldoende gegevens voor 'geen-ofatumumab-behandelingen' verzameld worden.

Punten van aandacht voor het uitkomstenonderzoek zijn:

- De methode voor het bepalen van utiliteiten middels EQ-5D bij DR CLL patiënten transparant beschrijven.
- Disutiliteiten voor de belangrijkste bijwerkingen, infecties en haematologische afwijkingen, moeten worden meegenomen.
- De prospectieve gegevensverzameling bij patiënten die ofatumumab staken binnen PHAROS dient beschreven te worden. Evenals het aantal DR CLL patiënten waarop de analyse gebaseerd zal worden.
- In het $t=4$ model moeten de modelaannames beschreven en onderbouwd worden.

Het CVZ concludeert dat op basis van de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets de NZa ofatumumab (Arzerra®) aan de beleidsregel Weesgeneesmiddelen in de academische ziekenhuizen kan toevoegen.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Lid Raad van Bestuur

cc Reineke Poll (NFU)

Farmacotherapeutisch rapport ofatumumab (Arzerra®) bij de indicatie 'Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab'

Geneesmiddel. Ofatumumab intraveneus

Geregistreerde indicatie. "Ofatumumab is geïndiceerd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab."

Dosering. 100 mg concentraat voor infusievloeistof. De aanbevolen dosering is 300 mg ofatumumab als eerste infusie en 2.000 mg ofatumumab tijdens alle volgende infusies. Het infusieschema bestaat uit 8 opeenvolgende wekelijkse infusies, 4 tot 5 weken later gevolgd door 4 opeenvolgende maandelijkse (dit betekent elke 4 weken) infusies.

Werkingsmechanisme. Ofatumumab is een humaan monokonaal antilichaam (IgG1) dat bindt aan dat deel van het epitoom, dat zowel de kleine als de grote lussen van het CD20-molekuul omvat. Het CD20-antigeen komt voor op het buitenoppervlak van zowel maligne als normale lymfocyten van het B-type. Via verschillende mechanismen leidt binding van ofatumumab aan het CD20-molekuul tot celdood.

Bijzonderheden. Ofatumumab is geregistreerd als weesgeneesmiddel.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In één open-label, eenarmige, niet gerandomiseerde studie bij patiënten met fludarabine en alemtuzumab refractair CLL werd een objectieve respons van 58% gevonden, een mediane progressie vrije overleving van 5,7 maanden en een algehele overlevingsduur van 13,7 maanden. Echter, over de grootte van het effect in deze patiënten kunnen geen conclusies getrokken worden vanwege het gebrek aan een vergelijkende behandeling. In een retrospectieve observationele studie waarbij dezelfde refractaire patiënten behandeld werden met verschillende standaardtherapieën, werd een objectieve respons van 20% en een algehele overlevingsduur van 8 maanden gevonden. In het licht van deze retrospectieve vergelijking, de ernst van de ziekte en de afwezigheid van een alternatieve behandeling lijken de gevonden effecten bij deze derdelijnsbehandeling relevant.

Ongunstige effecten. Bij de behandeling met ofatumumab komen infecties en infusiereacties zeer vaak voor. Echter, infecties zijn inherent aan de vaak uitvoerige voorbehandeling van deze groep CLL patiënten en zijn meestal niet gerelateerd aan de behandeling met ofatumumab. Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn hoesten, diarree, anemie, vermoeidheid, koorts, neutropenie, dyspneu, misselijkheid en huiduitslag. De ernstige bijwerkingen die zijn gemeld zijn tumorlyssyndroom, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, febriele neutropenie en ernstige infusie reacties en infecties, waaronder fatale infecties.

Op basis van extrapolatie lijkt het bijwerkingenprofiel van ofatumumab overeen te komen met het bijwerkingenprofiel van een ander anti-CD20 monokonaal antilichaam rituximab. Echter de mate en impact van de bijwerkingen is niet duidelijk vanwege het ontbreken van een controle groep in de belangrijkste studie.

Ervaring. Ofatumumab is geregistreerd als weesgeneesmiddel en de ervaring is beperkt.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van ofatumumab is breed en wordt alleen beperkt door mogelijke bijwerkingen. Gebaseerd op beperkt beschikbare gegevens is bij ouderen en patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Gebruiksgemak. Ofatumumab wordt als intraveneus infuus toegediend. Het infusieschema bestaat uit 8 wekelijkse infusies gevolgd door 4 maandelijks infusies.

Eindconclusie. Het weesgeneesmiddel ofatumumab liet een hoge objectieve respons zien in patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. Op basis van een retrospectieve vergelijking en gezien de ernst van de ziekte en de afwezigheid van een alternatieve behandeling wordt, ondanks de beperkte gegevens, geconcludeerd dat ofatumumab bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van geen ofatumumab behandeling. .

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Er bestaan verschillende vormen van leukemie. Afhankelijk van het type afwijkende witte bloedcellen dat het meest voorkomt, kan leukemie worden onderverdeeld in myeloïde of lymfatische vormen. Leukemie wordt ook ingedeeld op basis van de snelheid waarmee het klinische beeld zich ontwikkelt. Bij acute leukemie kan de patiënt al binnen enkele maanden overlijden. Chronische leukemie bestrijkt een langere periode en betreft de rijpere vormen van de witte bloedcellen. De oorzaak van Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) is grotendeels onbekend. Wel zijn er enkele factoren die mogelijk verband houden met het ontstaan van leukemie. Risicofactoren zijn blootstelling aan bepaalde chemische stoffen en radioactieve straling. Circa 3% van de patiënten is vanwege een andere soort kanker al eens behandeld met cytostatica en/of bestraling. Daarnaast spelen mogelijk erfelijke factoren een rol.¹ Een aantal chromosomale deleties en mutaties van de antigeenreceptor komt frequent voor en is geassocieerd met de prognose van CLL.^{2,3}

Symptomen. De belangrijkste klinische verschijnselen van CLL zijn: zwelling van lymfeklieren in hals/lies/oksel, zwelling van de milt, infectie van de bovenste luchtwegen en vermoeidheid. Er treedt proliferatie en accumulatie van maligne B-lymfocyten op, met verhoogd aantal lymfocyten in het bloed (lymfocytose), opgezette lymfeklieren (lymfadenopathie) en later vergroting van lever en milt (hepatosplenomegalie). Daarnaast kan ten gevolge van verdringing van gezond beenmerg de aanmaak van witte en rode bloedcellen en in mindere mate van bloedplaatjes worden bemoeilijkt zodat respectievelijk neutropenie, anemie en/of trombocytopenie ontstaat. Deze verschijnselen gaan vaak gepaard met symptomen als extreme vermoeidheid, gewichtsverlies en algehele malaise.^{3,4}

Prevalentie/incidentie. CLL is de meest voorkomende leukemie bij volwassenen. In Nederland worden volgens de integrale kankercentra ongeveer 500 nieuwe patiënten per jaar gediagnosticeerd (incidentie 3/100.000).⁵ Uit Dighiero 2008 blijkt dat 66% van de CLL-patiënten eerstelijnsbehandeling ontvangen.⁶ Het is niet bekend hoeveel patiënten refractair zijn voor zowel fludarabine als alemtuzumab. De aanvrager schat dat in Nederland jaarlijks ongeveer 27 CLL patiënten refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. Het is niet duidelijk of dit een realistische inschatting betreft.

Ernst. De ziekte wordt ingedeeld volgens de classificaties van Binet en van Rai, waarbij de kenmerken anemie, trombocytopenie, aantal vergrote lymfklierengebieden, 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.³ Daarnaast kan een indeling worden gemaakt op basis van afwijkende cytogenetica. Daarbij heeft een hoog-risico-patiënt één van de volgende kenmerken: Del17p, del11q, trisomie 12, ongemuteerde IgVH genen, VH3-21 en ZAP-70.⁶

De prognose van patiënten met fludarabine refractair CLL is bijzonder ongunstig, de mediane overleving van deze patiënten is ongeveer 10 maanden. Fludarabine refractaire patiënten hebben een groot risico aan de behandeling van hun aandoening te overlijden. De meest voorkomende doodsoorzaak is infecties, met name opportunistische infecties met pneumocystis carinii en zuurvaste staven.⁷

Behandeling. Door de werkgroep Chronische Lymfatische Leukemie van de HOVON zijn richtlijnen opgesteld voor de behandeling van CLL:⁴

Eerstelijnsbehandeling (buiten de studies om)⁴ is chloorambucil voor patiënten met comorbiditeit en oudere patiënten (boven 65 jaar). Bij fitte patiënten (gedefinieerd als CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) score ≤ 6 en creatinineklaring > 70 ml/min; dit zullen in het algemeen patiënten zijn die jonger zijn dan 65 jaar) wordt behandeling met fludarabine/cyclofosfamide in combinatie met rituximab (FCR) overwogen.

Tweedelijnsbehandeling (buiten de studies om).⁴ Indien de duur van de respons op de eerstelijnsbehandeling minimaal één jaar is, wordt bij een recidief de eerstelijns therapie opnieuw overwogen. Indien deze responsduur korter is dan een jaar wordt tweedelijns therapie gegeven wat bestaat uit fludarabine/cyclofosfamide in combinatie met rituximab (FCR). Indien bij cytogenetisch onderzoek een DEL17P is vastgesteld kan alemtuzumab (bevattende) therapie gegeven worden, zeker indien eerder een fludarabine bevattend schema is gegeven. Bij fludarabineresistentie of recidief binnen 6(-12) maanden na monotherapie of binnen 2 jaar na eerstelijns immunochemotherapie wordt inclusie in studies overwogen. Bij resistentie tegen fludarabine en alemtuzumab wordt ofatumumab geadviseerd.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Ofatumumab is geïndiceerd voor de behandeling van CLL bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab (derdelijnsbehandeling). In de HOVON richtlijnen wordt aangegeven dat in de tweedelijns therapie bij patiënten met fludarabineresistentie inclusie in één van de HOVON studies wordt overwogen. De HOVON 101 studie is een onderzoek naar de waarde van ofatumumab als onderhoudsbehandeling bij patiënten die na behandeling met uiteenlopende therapieën (o.a. alkylerende middelen (chloorambucil, cyclofosfamide) en/of fludarabine bevattende therapie of immunochemotherapie) in complete of partiële remissie zijn. Ofatumumab wordt vergeleken met observatie. Patiënten die refractair zijn voor fludarabine alleen kunnen niet worden ingesloten in de HOVON 101 studie.⁴ Voor patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab wordt ofatumumab geadviseerd in de HOVON richtlijnen.⁴

Het monoklonale antilichaam rituximab is alleen geregistreerd in combinatie met chemotherapie in de eerste- en tweedelijns en komt daardoor niet in aanmerking als vergelijkende behandeling. Bij de beoordeling wordt uitgegaan van de geregistreerde indicatie. Voor de geregistreerde indicatie, CLL-patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab, is geen vergelijkende behandeling beschreven of voorzien. Vergelijking met placebo of best ondersteunende zorg zou daardoor in aanmerking komen. Echter, de behandeling van deze ernstig zieke patiënten kan variëren van echte ondersteunende, palliatieve zorg, tot intensieve chemotherapie en allogene stamceltransplantatie. De kans op uiteindelijke curatie of langdurige progressievrije overleving bij deze patiënten is klein. In deze fase kan ook eventuele therapie gegeven worden als pure palliatie. Ofatumumab zou in dit rapport vergeleken moeten worden met best ondersteunende zorg, maar omdat dat in de praktijk bij deze patiënten niet altijd ethisch is wordt vergeleken met 'geen behandeling met ofatumumab', waarbij de vergelijking retrospectief wordt gemaakt .

Omdat voor ofatumumab geen EMA registratie is verkregen voor fludarabine refractaire CLL patiënten met 'bulky disease' (lymfadenopathie > 5 cm),⁸ worden de resultaten van fludarabine refractaire patiënten met bulky disease niet beoordeeld in dit rapport. Wel zijn deze patiënten meegenomen in de studie van Wierda 2010⁹ en daarmee de resultaten genoemd in dit rapport.

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 uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 25 januari 2010. De

volgende zoektermen werden gebruikt: ofatumumab, Chronic Lymphocytic Leukemia, ofatumumab and CLL, fludarabine and alemtuzumab refractory CLL.

Het literatuuronderzoek leverde een aanvullende referentie op die niet in het dossier aanwezig was: Tam 2007.¹⁰

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies van ofatumumab die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
Coiffier, 2008 ¹¹	Open-label, fase 1-2, dose response studie. (C) [ITT]	33	Recidief of refractair CLL, Binet stadium C 12%, Binet B: 67% lymfocyten >5 x10 ⁹ /l; Gem. aantal eerdere CLL behandelingen: 3 (1-9); tijd vanaf diagnose 1,2-14 jr.	3 cohorts verschillende doseringen <u>ofatumumab</u> : 1x/week; duur 4 wk: A: 1x100 mg + 3 x 500 mg (n=3) B: 1x 300 mg + 3x 1000 mg (n=3) C: 1x 500 mg + 3x 2000 mg (n=27)	4 wk behandeling, 12 mnd follow-up	<i>Primair</i> : Objective respons (ORR) en veiligheid <i>Secundair</i> : tijd-tot-progressie (TTP)	Open-label, allen ofatumumab
Wierda, 2010 ⁹	Eenarmige, open label studie (C)	138	Fludarabine+ alemtuzumab refractair CLL of fludarabine refractair bulky disease CLL*, Binet C: 58% , Binet B: 34% ECOG PS: 0-2.	<u>ofatumumab</u> : 8 wekelijkse infusies: week 0: 300 mg; week 1-7: 2000 mg; Vervolgens 4 maandelijke infusies van 2000 mg	24 wk behandeling, 48 mnd follow-up	<i>Primair</i> : Objective respons (ORR) <i>Secundair</i> : veiligheid, tijd-tot-progressie (TTP), PFS, OS	Open label, één arm, niet gerandomiseerd

Coiffier 2008:

De patiënten ingesloten in deze 'dose escalation' studie voldoen niet aan de geregistreerde indicatie. De studie dient als ondersteuning.

Wierda 2010:

* Fludarabine refractair CLL: Refractair voor ten minste 1 van minimaal 2 eerder cycli fludarabine= geen partiële respons bereikt of progressie tijdens de behandeling of progressie bij de responders binnen 6 maanden na behandeling.

Alemtuzumab refractair CLL: Refractair voor ten minste 1 alemtuzumab bevattende behandeling (tenminste 12 doseringen)= geen partiële respons bereikt of progressie tijdens de behandeling of progressie bij de responders binnen 6 maanden na behandeling of niet geschikt voor alemtuzumab door bulky disease CLL.

Bulky disease CLL: patiënten met een grootste lymfeklier > 5 cm bevestigd door CT-scan.

CLL= chronische lymfatische leukemie

TTP= tijd-tot-progressie

PFS= progressievrije overlevingsduur

OS= algehele overlevingsduur

ECOP PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Tabel 2. Klinische studies van 'vergelijkende behandeling' die is betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle (n)	Duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
Tam, 2007 ¹⁰	Retrospectieve observatieve studie Behandeling van CLL	99	Fludarabine+ alemtuzumab refractair CLL (n=58) of fludarabine refractair bulky	"standaard <u>behandeling</u> ": monoklonale antilichamen (n=15), cytotoxische	Mediane follow-up 9 mnd	Objective respons (ORR), veiligheid, tijd-tot-falen behandeling,	Retrospectief, patiënt selectie

patiënten in één centrum van 1998 tot 2006 (FA-ref) en van 1987-2006 (BF-ref). (C)	disease CLL* (n=41)	medicatie (14), purine analogen (21), combinatie chemotherapie (36), stam cel transplantatie (4), overige (9).	OS	tie bias
--	---------------------	--	----	----------

* voor definities zie tabel 1.

FA-ref= fludarabine en alemtuzumab refractair CLL

BF-ref= fludarabine refractair bulky disease CLL

CLL= chronische lymfatische leukemie

OS= algehele overlevingsduur

Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	reden van verwerpen
Coiffier, 2010 ¹²	Farmacokinetische gegevens van de studie besproken in Coiffier, 2008

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR ofatumumab, 2010 ⁸	EMA, Londen
richtlijn HOVON [Werkgroep CLL HOVON, 2010] ⁴	HOVON

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ofatumumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten. De algehele overlevingsduur (Overall Survival, OS) is de primaire effectiviteitparameter bij CLL. Minder definitieve parameters zijn de progressievrije overlevingsduur (Progression Free Survival, PFS) of tijd-tot-progressie (Time To Progression, TTP). De EMA beschouwt OS en PFS als acceptabele primaire uitkomstmaten in fase 3 studies. Echter, bij CLL wordt in fase 3 vergelijkende onderzoeken zelden een significant verschil in overleving waargenomen in verband met het trage ziekteverloop, wat een jarenlange follow-up nodig zou maken. In fase 2 studies zijn tijd-tot-progressie (TTP) of Objective Response Rate (ORR) volgens de EMA geschikt.¹³ Tumorrespons (Objective Response Rate, ORR) is, volgens de NCIWIG criteria 1996, de som van Complete Respons (CR) en Partiële Respons (PR, inclusief de zg. nodulaire Partial Response (nPR)).¹³⁻¹⁵ 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).¹³

Evidentie.

Coiffier 2008.¹¹

Op basis van de resultaten van de studie van Coiffier 2008¹¹ (tabel 5) is de dosering van 2000 mg gekozen voor de studie van Wierda 2010. De studie van Coiffier 2008 is een fase 1-2 'dose response' studie. De geïncludeerde patiënten voldoen niet aan de geregistreerde indicatie (recidief en refractair CLL) en hebben een minder vergevorderd stadium van CLL: Patiënten met Binet stadium C is 12%, terwijl in de studie van Wierda 2010 58% van de patiënten gediagnosticeerd zijn met Binet stadium C. Bovendien was het mediaan aantal eerdere behandelingen in de studie van Coiffier minder (3) dan in de studie van Wierda (5). Gezien de beperkte gegevens van Wierda 2010 worden in tabel 5 de gegevens van de Coiffier 2008 studie vermeld. Deze gegevens dienen als ondersteuning en worden kort besproken.

Tabel 5. Gunstige effecten van ofatumumab bij patiënten met recidief of refractair Chronische Lymfatische Leukemie (CLL), resultaten van een open-label studie na 4 weken behandeling (EPAR en Coiffier 2008)^{8,11}

	Cohort A (n =3)	Cohort B (n =3)	Cohort C (n =27)
primaire uitkomstmaat¹			
Objective respons (ORR) van screening tot week 19, n (%) [95%BI in %]	1 (33%) [1, 91]	0 (0%) n.v.t.	13 (50%) [30, 70]
secundaire uitkomstmaten⁸			
Mediane Progressievrije overlevingsduur (PFS) in maanden	2,6	2,5	4,4
Mediane duur van de respons (CR of Pr of nPR) in maanden	3,4	n.v.t.	4,4
Tijd tot volgende palliatieve CLL behandeling in maanden	5,3	3,2	12,1

3 cohorts met verschillende doseringen ofatumumab: 1x/week; duur 4 wk:
A: 1x100 mg + 3 x 500 mg (n=3)
B: 1x 300 mg + 3x 1000 mg (n=3)
C: 1x 500 mg + 3x 2000 mg (n=27)

Tabel 6. Gunstige effecten van ofatumumab bij patiënten met refractair Chronische Lymfatische Leukemie (CLL), resultaten van een open-label studie na 24 weken behandeling (Wierda 2010)⁹

	Fludarabine + alemtuzumab refractair CLL ^a n=59	Fludarabine refractair bulky disease n=79
primaire uitkomstmaat		
Objective respons (ORR), n (%) [99%BI in %]	34 (58%) [40, 74]	37 (47%) [32, 62]
secundaire uitkomstmaten		
Mediane Progressievrije overlevingsduur (PFS) in mnd [95%BI]	5,7 [4,5; 8,0]	5,9 [4,9; 6,4]
Mediane duur van de respons (CR of Pr of nPR) in maanden [95%BI]	7,1 [3,7; 7,6]	5,6 [3,6; 7,0]
Mediane tijd tot volgende palliatieve behandeling in mnd	9,0	7,9
Mediane algehele overlevingsduur (OS) in maanden [95%BI]	13,7 [9,4; nog niet bereikt] ^b	15,4 [10,2; 20,2]

a Fludarabine + alemtuzumab refractair CLL = geregistreerde indicatie van ofatumumab

b De mediane algehele overlevingsduur van de responders in de FA-ref groep was nog niet bereikt op het moment van de interim-analyse

Wierda 2010.⁹

In de studie van Wierda et al. zijn patiënten geïncludeerd die exact voldoen aan de geregistreerde indicatie: fludarabine plus alemtuzumab refractair CLL (FA-ref). De resultaten van deze patiënten zijn in tabel 6 vetgedrukt.

Mediane algehele overlevingsduur. Op het moment van de interim analyse waren 27 patiënten overleden in de FA-ref groep en 31 patiënten in de 'fludarabine refractair met bulky disease (BF-ref) groep'.⁸ In het artikel van Wierda 2010 wordt vermeld dat de mediane algehele overlevingsduur (OS) van de responders significant langer (≥ 10 maanden) was vergeleken met non-responders (op basis van een landmark analyse op week 12). Responders waren gedefinieerd als patiënten met complete respons (CR), Partiële Respons (PR) en nodulaire Partial Response (nPR). Voor de FA-ref patiënten was de mediane OS tijd van de responders nog niet bereikt op het moment van de interim-analyse, terwijl voor de non-responders de OS tijd 9,8 maanden was ($p=0,0424$).

Hematologische parameters en ECOG performance status

Patiënten die bij aanvang van de studie trombocytopenie of anemie hadden vertoonden in ongeveer 50% van de patiënten een verbetering naar normale hematologische waarden op week 8 van de behandeling met ofatumumab.

45% van de patiënten met verminderde ECOG performance status bij aanvang van de studie (slechter dan 0) verbeterde tijdens de behandeling.

Rituximab voorbehandelde patiënten

De objectieve respons (ORR) in patiënten die voorbehandeld waren met rituximab is 54% in de fludarabine en alemtuzumab refractaire patiënten. De ORR in de patiënten die refractair waren voor fludarabine gecombineerd met cyclofosfamide en rituximab was in de FA-ref groep 50%.

Vergelijking met Tam 2007.¹⁰ In de discussie van het artikel van Wierda et al. worden de resultaten (ORR 58% en OS 13,7 mnd voor FA-ref patiënten) vergeleken met een artikel van Tam 2007. In deze retrospectieve observationele studie werden vergelijkbare patiënten onderzocht: fludarabine- en alemtuzumab refractair CLL (n=58) en fludarabine refractair CLL met bulky disease (n=41; voor kenmerken zie tabel 2). De patiënten werden behandeld met verschillende standaardtherapieën (zie tabel 2). Bij deze patiënten werd in de FA-ref patiënten een objective respons (ORR) van 20% gevonden. De mediane algehele overlevingsduur was 8 maanden voor de fludarabine + alemtuzumab refractaire patiënten. De mediane tijd tot het falen van de therapie was 2 tot 3 maanden voor de gehele groep patiënten (FA-ref + BF-ref).¹⁰ De resultaten van deze studie zouden als uitgangswaarde voor standaard therapie gebruikt kunnen worden (tabel 7).

Tabel 7. Gunstige effecten van ‘vergelijkende behandeling’ bij patiënten met refractair Chronische Lymfatische Leukemie (CLL), resultaten van een retrospectieve observationele studie (Tam 2007)¹⁰

	Fludarabine + alemtuzumab refractair CLL* n=58	Fludarabine refractair bulky disease n=41
primaire uitkomstmaat		
Objective respons (ORR)	20%	26%
secundaire uitkomstmaten		
Mediane algehele overlevingsduur (OS) in maanden	8	14
verschil p=0,05		

* Fludarabine + alemtuzumab refractair CLL = geregistreerde indicatie van ofatumumab

Fludarabine refractaire patiënten met bulky disease

In de EPAR wordt door leden van de Scientific Advisory Group-Oncology (SAG-O) een duidelijk verschil aangegeven tussen de dubbel refractaire patiënten voor fludarabine en alemtuzumab en de patiënten met bulky disease die alleen refractair zijn voor fludarabine. Door de SAG-O werd besproken dat deze groepen significant verschillen in biologie, aantal eerdere therapieën en beschikbare behandelopties. Deze patiënten hadden minder eerdere behandelingen en waren in een betere conditie. Om deze reden heeft de EMA alleen goedkeuring verleend voor de dubbel refractaire patiënten (FA-ref).

Discussie.

Patiëntenpopulatie en voorbehandeling met rituximab.

De geregistreerde indicatie voor deze patiënten is voor een derdelijnsbehandeling, de patiënten zijn refractair voor fludarabine en alemtuzumab en hebben mogelijk ook rituximab gebruikt. In de studie van Wierda 2010 waren in de FA-ref groep 35 van de 59 patiënten (59%) eerder behandeld met rituximab en 93% van de patiënten had eerder alkylerende middelen gebruikt, het mediane aantal eerdere behandelingen was vijf. In dit artikel wordt besproken dat in patiënten die voorbehandeld waren met rituximab dezelfde responspercentages gevonden waren als in de gehele groep FA-ref patiënten (ORR 54% vs 58%). Ook werden dezelfde responspercentages gevonden in patiënten die voorbehandeld waren met fludarabine gecombineerd met cyclofosfamide en rituximab (ORR 50%), wat in de (eerste- en) tweedelijnsbehandeling als standaard therapie gebruikt wordt. Ofatumumab bindt op een andere manier aan het CD20 antigeen als rituximab. Volgens de 1B-tekst is van ofatumumab bekend dat het leidt tot celdood bij zowel hoge als lage CD20-expressie cellen en bij rituximab-resistente cellen.

In de HOVON richtlijnen wordt voor fludarabine en alemtuzumab refractaire patiënten, buiten deelname aan een klinische studie, geen behandeloptie beschreven. Ofatumumab zou een nieuw behandelalternatief kunnen zijn in deze patiënten.

Interpretatie gegevens en vergelijkende behandeling.

Het grootste probleem met het interpreteren van de gegevens in de studies met ofatumumab is het feit dat de belangrijkste studie (Wierda 2010) een eenarmige, open label, niet gerandomiseerde studie is bij 59 patiënten en de gegevens een interim analyse betroffen. Gezien de ernst van de ziekte en de slechte prognose van de patiënten die ingesloten waren (tijdens eerdere fludarabine en alemtuzumab behandelingen geen partiële respons bereikt, of progressie tijdens of binnen 6 maanden na behandeling) is een objective respons van 58% een aanwijzing dat ofatumumab een effect heeft in deze patiënten. De objective response (ORR) van 50% in de recidief en refractaire CLL patiënten in de studie van Coiffier 2008 en de ORR van 47% in de fludarabine refractair bulky disease CLL patiënten bevestigen een effect van ofatumumab. Echter, over de grootte van het effect kunnen geen conclusies getrokken worden vanwege het gebrek aan een vergelijkende behandeling.

In de EPAR is door de Scientific Advisory Group-Oncology (SAG-O) besproken dat een vergelijkende behandeling niet eenvoudig aan te wijzen is in deze groep patiënten vanwege een gebrek aan een vaststaande behandelopties. In de studie van Wierda 2010 is in de discussie een retrospectieve vergelijking gemaakt met Tam 2007. De studie van Tam heeft beperkingen gezien de opzet van de studie, de mogelijke patiënt selectie bias en het feit dat er patiënten ingesloten zijn vanaf 1987 (BF-ref) en 1998 (FA-ref). De standaard behandeling en de overleving is waarschijnlijk verbeterd in de loop der jaren. NICE merkt op dat in de fludarabine en alemtuzumab refractaire CLL patiënten die niet reageerde op ofatumumab een algehele overleving van ongeveer 8 maanden gevonden werd. Dit kwam overeen met de algehele overleving van 8 maanden bij de FA-ref patiënten uit de studie van Tam 2007. Deze gegevens bevestigen dat de algehele overleving bij FA-ref CLL patiënten die de standaard behandeling (niet behandeld met ofatumumab) krijgen 8 maanden kan zijn.¹⁶

Reflectie op de resultaten en grootte van het effect.

De relevantie en de grootte van de respons van ofatumumab wordt verschillend geïnterpreteerd door verschillende (beoordelings)instanties:

- Volgens de SAG-O (in de EPAR) is de gevonden ORR van 58% in deze eerder behandelde refractaire patiënten hoog, de respons snel en de duur van de respons lang. Om deze redenen concludeerde de SAG-O dat het aannemelijk was dat dit effect tot verbetering van CLL gerelateerde symptomen kan leiden in deze ernstig zieke patiënten en dat dit effect klinisch relevant zou kunnen zijn.⁸
- NICE daarentegen concludeerde dat ofatumumab een toegevoegde waarde kan hebben in deze patiënten, maar dat het niet mogelijk was om uit de geleverde resultaten de grootte van het effect vast te stellen. Zij vervolgde dat voor de effectiviteit onvoldoende bewijs beschikbaar was om te concluderen dat ofatumumab een significante en substantiële bijdrage kan leveren in de behandeling van fludarabine en alemtuzumab refractaire patiënten.¹⁶
- Tenslotte wordt in een artikel in Prescrire geconcludeerd dat ondanks de beperkte gegevens het gebruik van ofatumumab gerechtvaardigd lijkt te zijn voor patiënten die geen andere behandelopties hebben. Echter, ook in deze publicatie wordt aangegeven dat er meer gegevens nodig zijn.¹⁷

Conclusie. In één open-label, eenarmige, niet gerandomiseerde studie bij patiënten met fludarabine en alemtuzumab refractair CLL werd een objectieve respons van 58% gevonden, een mediane progressie vrije overleving van 5,7 maanden en een algehele overlevingsduur van 13,7 maanden. Echter, over de grootte van het effect in deze patiënten kunnen geen conclusies getrokken worden vanwege het gebrek aan een vergelijkende behandeling. In een retrospectieve observationele studie waarbij vergelijkbare refractaire patiënten behandeld werden met verschillende standaardtherapieën, werd een objectieve respons van 20% en een algehele overlevingsduur van 8 maanden gevonden. In het licht van deze retrospectieve vergelijking, de ernst van de ziekte en de afwezigheid van een alternatieve behandeling lijken de gevonden effecten relevant bij fludarabine en alemtuzumab refractair CLL.

3b Ongunstige effecten

Tabel 8. Gerapporteerde bijwerkingen van de met ofatumumab behandelde patiënten in de studies van Coiffier 2008 en Wierda 2010 (1B-tekst)

Zeer vaak	Bacteriële-, virale of schimmelinfecties waaronder infecties van hogere en lagere luchtwegen (o.a. pneumonie), infusiereacties, neutropenie, anemie, huiduitslag.
Vaak	Sepsis (waaronder neutropenische sepsis en septische shock), herpes virusinfectie, urineweginfectie. Febriële neutropenie, trombocytopenie, leukopenie. Overgevoeligheid waaronder urticaria, pruritus, anafylactische reacties. Bloeddrukveranderingen, tachycardie. Bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hoesten, nasale verstopping. Dunne darmobstructie, diarree, misselijkheid. Cytokinenvrijgavesyndroom, overmatig blozen, rugpijn, pyrexie, rigor, koude rillingen, hyperhidrose, vermoeidheid
ernstig	Tumorlyssyndroom. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie. Ernstige infusie reacties en infecties, waaronder fatale infecties. Febriële neutropenie

De bijwerkingen zijn gemeld ongeacht causaal verband met ofatumumab

Evidentie.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen met ofatumumab in de studies van Coiffier en Wierda waren infecties, neutropenie en febriële neutropenie. De voornaamste reden dat patiënten overleden tijdens de behandeling was ten gevolge van infecties. Echter CLL patiënten zijn vatbaar voor infecties en infecties zijn meestal inherent aan de vaak uitvoerige voorbehandeling van deze groep patiënten. De meeste gemelde infecties werden beschouwd als niet gerelateerd aan de behandeling met ofatumumab.⁸

Wierda 2010. De meest voorkomende gemelde bijwerkingen in de studie van Wierda 2010 tijdens behandeling met ofatumumab waren infusie gerelateerde reacties en infecties (resp. 64% en 69% van de fludarabine-alemtuzumab refractaire patiënten).⁹ De overige bijwerkingen die zeer vaak ($\geq 10\%$) gemeld werden bij de gehele groep in deze studie waren hoesten (18%), diarree (16%), anemie (16%), vermoeidheid (15%), koorts (15%), neutropenie (15%), dyspneu (13%), misselijkheid (11%) en huiduitslag (10%).⁹ In de FA-ref groep ontwikkelde 1 patiënt trombocytopenie graad 4 in de BF-ref groep ontwikkelde 3 patiënten graad 3 febriële neutropenie, trombocytopenie en hemolytische anemie, en 1 patiënt graad 4 hemolytische anemie.

Het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was 27 (17%) van de totale groep van 154 patiënten: 21 patiënten staakten tijdens de behandeling en 6 patiënten tijdens de follow-up. 14 patiënten stopten met de studie vanwege fatale infecties, waarvan 8 in de fludarabine-alemtuzumab refractaire groep (4 pneumonie en 4 sepsis).

De infusiereacties kwamen voornamelijk voor bij de eerste twee infusies en traden minder op bij volgende infusies: 38% van de patiënten hadden infusiereacties bij de eerste infusie tot 7% bij de 12^e infusie. In de EPAR wordt vermeld dat voor het gehele onderzoeksprogramma infusiereacties, waaronder anafylactische reacties, cardiale gebeurtenissen, koude rillingen, hoesten, misselijkheid, pijn, pyrexie, huiduitslag, urticaria en zelfs het cytokinenvrijgavesyndroom ook met premedicatie voor kwamen.⁸

Infecties: Tijdens behandeling in de studie van Wierda 2010 werden totaal 189 infecties gemeld bij 92 patiënten (67% van de totale groep patiënten). 37 infecties werden beoordeeld als graad 3 of 4 infecties, waaronder pneumonie (14) en andere luchtweginfecties (6). Bij 13 infecties zijn de patiënten uiteindelijk overleden (graad 5): sepsis (n=6), pneumonie (n=5), fusarium infectie (n=1) en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML, n=1).

Vroegtijdig overlijden, gedefinieerd als overlijden binnen acht weken na aanvang van de behandeling, trad op bij 4 patiënten (7%) in de fludarabine-alemtuzumab refractaire patiënten en 2 patiënten (3%) in de fludarabine refractaire bulky disease groep.

Tam 2010. In de retrospectieve observationele studie van Tam et al. waarin de patiënten werden behandeld met verschillende standaard therapieën trad vroegtijdig overlijden op bij 16% van de fludarabine- en alemtuzumab refractaire CLL patiënten (vergeleken met 7% in de studie met ofatumumab) en 10% bij de fludarabine refractair CLL met bulky disease patiënten.¹⁰

In deze studie werden de ernstige infecties, gedefinieerd als infecties waarbij patiënten minimaal 48 uur in het ziekenhuis werden opgenomen en die optraden tijdens of binnen 4 weken na de

behandeling, gevonden bij 60% van de FA-ref patiënten. In de studie van Wierda 2010 was dat 32% van de FA-ref patiënten.

Discussie. Doordat er geen controle arm in de studie van Wierda 2010 is opgenomen is het ook voor de ongunstige effecten moeilijk conclusies te trekken. Infecties en overlijden ten gevolge van infectie is bekend bij CLL patiënten. Echter, de percentages in de studie met ofatumumab zijn vrij hoog en de vraag komt naar voren of dit aantal overeenkomt met andere behandelingen in de praktijk. In de retrospectieve vergelijking met de studie van Tam et al. waarbij vergelijkbare refractaire patiënten behandeld werden is het aantal patiënten met ernstige infecties en vroegtijdig overlijden hoger. Ook in de EPAR is in de discussie vergeleken met de studie van Tam et al. en werd bovendien verwezen naar een fase 2 studie van Perkins 2002, waarbij van de 27 patiënten 89% ernstige infecties rapporteerde en 48% fatale infecties.¹⁸ In de EPAR werd het bijwerkingen profiel van de fludarabine-alemtuzumab refractaire patiënten om deze redenen als acceptabel beschouwd.⁸

De NICE concludeerde dat de bijwerkingen veelal voorkwamen bij de eerste infusie en dat deze beheersbaar waren. Zij vervolgde dat infecties bij chronische lymfatische leukemie bekend zijn, maar dat de exacte impact van de bijwerkingen onzeker was vanwege een gebrek aan bewijs en ontbreken van een controle groep in de studie.¹⁶

Extrapolatie. Vergelijking met rituximab ligt voor de hand, omdat rituximab net als ofatumumab een anti-CD20 monoklonaal antilichaam is. Rituximab is geregistreerd voor eerste en tweedelijns CLL en niet voor de derdelijn zoals ofatumumab. In de 1B-tekst van rituximab staat vermeld dat allerlei infusiegerelateerde bijwerkingen, waaronder het cytokinenvrijgavesyndroom zijn waargenomen bij 77% van de met rituximab behandelde patiënten. Ernstige infecties, waaronder met fatale afloop, kunnen eveneens optreden tijdens rituximab therapie. Bovendien zijn zeer zeldzame gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en kenmerken van tumorlysis syndroom gemeld. Deze bijwerkingen zijn ook voor ofatumumab gemeld.¹⁷

Conclusie. Bij de behandeling met ofatumumab komen infecties en infusiereacties zeer vaak voor. Echter, infecties zijn meestal inherent aan de vaak uitvoerige voorbehandeling van deze groep CLL patiënten en waren niet gerelateerd aan de behandeling met ofatumumab. Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn hoesten, diarree, anemie, vermoeidheid, koorts, neutropenie, dyspneu, misselijkheid en huiduitslag. De ernstige bijwerkingen die zijn gemeld zijn tumorlysisyndroom, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, febriele neutropenie en ernstige infusie reacties en infecties, waaronder fatale infecties.

Op basis van extrapolatie lijkt het bijwerkingenprofiel van ofatumumab overeen te komen met het bijwerkingenprofiel van een ander anti-CD20 monoklonaal antilichaam rituximab. Echter de mate en impact van de bijwerkingen is niet duidelijk vanwege het ontbreken van een controle groep in de belangrijkste studie.

3c1 Ervaring

Ofatumumab is in twee open label studies onderzocht bij totaal 187 patiënten. Ofatumumab is geregistreerd als weesgeneesmiddel en sinds oktober 2009 toegelaten op de markt in de Verenigde Staten. In de Verenigde Staten zijn inmiddels ruim 500 patiënten behandeld met ofatumumab.

Conclusie. Ofatumumab is geregistreerd als weesgeneesmiddel en de ervaring is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Specifieke groepen: Gebaseerd op beperkt beschikbare gegevens is bij ouderen en patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie geen dosisaanpassing noodzakelijk. Ofatumumab mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend, tenzij het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Tijdens de behandeling met ofatumumab dient de borstvoeding worden gestaakt tot 12 maanden na de behandeling.

Interacties: De werkzaamheid van verzwakt levend of geïnactiveerd vaccin kan verminderd zijn in combinatie met ofatumumab.

Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: In geval van *ernstige infusiereacties*, waaronder cytokinenvrijgavesyndroom, dient de infusie met ofatumumab onmiddellijk te worden

onderbroken en dient symptomatische behandeling te worden gestart. Patiënten met een voorgeschiedenis van verminderde longfunctie kunnen een groter risico lopen op pulmonale complicaties door ernstige reacties en dienen tijdens de infusie nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Bij gebruik van ofatumumab kan het *tumorlyssyndroom (TLS)* optreden. Risicofactoren voor TLS zijn hoge tumorlast of een hoog aantal ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) circulerende maligne cellen, hypovolemie, nierinsufficiëntie, verhoogde spiegels van urinezuur en lactaatdehydrogenase voorafgaand aan de behandeling.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en overlijden zijn gerapporteerd bij gebruik van ofatumumab. Tijdens de behandeling dient gecontroleerd te worden op nieuwe of verslechterende neurologische tekenen en symptomen. Bij vermoeden van PML moet ofatumumab worden gestaakt.

Bij een hoog risico op een *hepatitis-B-infectie* dient de patiënt vóór de behandeling eerst gescreend te worden op de aanwezigheid van het virus. Bij dragers van het hepatitis-B-virus dient nauwkeurig gecontroleerd te worden op activatie van de hepatitis gedurende en 6-12 maanden na behandeling. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die virale hepatitis ontwikkelen.

De behandeling staken indien bij bestaande hartziekte ernstige *hartaritmieën* optreden. Bij het optreden van buikpijn controleren op *darmobstructie*. Complete *bloedceltellingen* en bloedplaatjes dienen regelmatig gecontroleerd te worden.

Er is kans op *immunogeniciteit* bij therapeutische eiwitten zoals ofatumumab. Volgens de 1B-tekst werd in de studie van Wierda 2010 bij 46 patiënten serummonsters onderzocht en bleken alle monsters negatief te zijn voor anti-ofatumumab-antilichamen.

Conclusie. De toepasbaarheid van ofatumumab is breed en wordt alleen beperkt door mogelijke bijwerkingen. Gebaseerd op beperkt beschikbare gegevens is bij ouderen en patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie geen dosisaanpassing noodzakelijk.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van ofatumumab

toedieningswijze	Intraveneus
toedieningsfrequentie	8 wekelijkse infusies gevolgd door 4 maandelijks infusies

Ofatumumab wordt als intraveneus infuus toegediend. Voorafgaande aan iedere infusie dient premedicatie te worden gegeven. Deze bestaat uit (een equivalent aan) 1000 mg paracetamol, 10 mg cetirizine en 100 mg prednisolon i.v. ter vermindering van het aantal en de ernst van acute infusiereacties en/of cytokinenvrijgavesyndroom.

Conclusie. Ofatumumab wordt als intraveneus infuus toegediend. Het infusieschema bestaat uit 8 wekelijkse infusies gevolgd door 4 maandelijks infusies.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Het weesgeneesmiddel ofatumumab liet een hoge objectieve respons zien in patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. Op basis van een retrospectieve vergelijking en gezien de ernst van de ziekte en de afwezigheid van een alternatieve behandeling wordt, ondanks de beperkte gegevens, geconcludeerd dat ofatumumab bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van geen ofatumumab behandeling.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Ofatumumab biedt een nieuw behandelalternatief met een overall response rate van 58%, een mediane progressie vrije overleving van 5,7 maanden en een mediane overleving van 13,7 maanden in patiënten die refractair zijn op fludarabine en alemtuzumab. Voor de groep patiënten met bulky disease waren de data in een gelijke orde van grootte. Behandeling met ofatumumab

resulteert in een verbetering in performance status, een afname van het aantal infecties en een toename in trombocyten. Na acht weken behandeling werd bij 50% van de patiënten met trombocytopenie of anemie op baseline, normalisatie in hematologische parameters vastgesteld. Behandeling met ofatumumab wordt over het algemeen goed verdragen.

Uit klinisch onderzoek blijkt dat behandeling met ofatumumab een duidelijke meerwaarde heeft in de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor:

- fludarabine en alemtuzumab
- fludarabine en voor wie een behandeling met alemtuzumab niet geschikt wordt geacht.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De resultaten die in de claim vermeld worden zijn op basis van een éénarmige, open-label, niet gerandomiseerde studie. In deze studie werd in de ofatumumab behandelde patiënten onder andere een hoge objective respons (58%) en een algehele overlevingsduur van 13,7 maanden gevonden. Door het gebrek aan een vergelijkende behandeling in de studies is het moeilijk conclusies te trekken. In een retrospectieve observationele studie waarbij vergelijkbare refractaire patiënten behandeld werden met verschillende therapieën, werd een objectieve respons van 20% en een algehele overlevingsduur van 8 maanden gevonden. Ofatumumab is een weesgeneesmiddel, het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling is zeer klein (geschat op 27 per jaar), de patiënten zijn refractair voor fludarabine en alemtuzumab en er is geen alternatieve behandeling beschikbaar voor deze ernstig zieke patiënten. Bovendien lijkt het bijwerkingenprofiel van ofatumumab overeen te komen met het bijwerkingenprofiel van een ander anti-CD20 monokonaal antilichaam rituximab. Om deze redenen wordt, ondanks de beperkte gegevens, toch geconcludeerd dat ofatumumab bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Omdat voor ofatumumab geen EMA registratie is verkregen voor fludarabine refractaire CLL patiënten met bulky disease (lymfadenopathie > 5 cm), wordt geen uitspraak gedaan over de patiënten die refractair zijn voor fludarabine en voor wie een behandeling met alemtuzumab niet geschikt wordt geacht.

5. Literatuur

1. Brochure 'Chronische Leukemie', KWF Kankerbestrijding. Versie: Voorjaar 2006.
2. Ghia P, Ferreri AM and Caligaris-Cappio F. "Chronic Lymphocytic Leukemia". 2007, 64(3): 234-46.
3. Oers MHJ van, Janssens A. Chronische lymfatische leukemie. In: Löwenberg B et al. (red.). Handboek hematologie. Utrecht: De Tijdstroom, 2008: 337-349.
4. HOVON CLL werkgroep (Van Oers MHJ, et al.). Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronische lymfatischeleukemie. (www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/ chronische-lymfatische-leukemie). Geraadpleegd april 2011
5. Databank VIKC, www.ikcnet.nl, juni 2009
6. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukemia. Lancet 2008; 371:1017-1029.
7. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic Leukemia. 2002, Leuk Lymphoma 43 (): 1755-62.
8. EPAR ofatumumab, 2010, EMA London.
9. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin. Oncol. 2010; 28(10): 1749-55
10. Tam CS, O'Brien SO, Wen SW et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who failed alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. Leuk Lymphoma. 2007; 48: 1931-1939.
11. Coiffier B, Lefebvre S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. Blood 2008, 111(3): 1094-1100.
12. Coiffier B, Losic N, Ronn BB, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic associations of ofatumumab, a human monoclonal CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1-2 study. Br J Haematol 2010; 150(1):58-71
13. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). London: EMEA, 2006.
14. 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.

15. 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.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Final appraisal determination: Ofatumumab for the treatment fo chronic lymphocytic Leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. September 2010.
17. Prescrire: Ofatumumab, chronic lymphocytic leukemia: a last resort. Translated from Rev Prescrire May 2010; 30 (319): 337-1/337-3.
18. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, et al. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this population. *Cancer*. 2002; 94:2033-2039.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] .

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

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	ofatumumab
prijs* per injectieflacon van 100 mg in 5 ml	€ 231,-
1 ^e infusie (300 mg)	€ 693,-
Elke volgende infusies (2000 mg)	€ 4.620,-
Totaal 8 wekelijkse en 4 maandelijkse infusies	€ 51.513,-

*Bron: Z-index. [januari, 2011]

CFH-advies

Bij de derdelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab en waarbij geen andere behandeloptie beschikbaar is kan een behandeling met ofatumumab overwogen worden.

Kostenprognose van opname van ofatumumab (Arzerra®) in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor ofatumumab (Arzerra®) voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel weesgeneesmiddelen. 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.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen 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

Ofatumumab is geregistreerd¹ voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab.

De aanvrager vraagt opname van ofatumumab in de beleidsregel weesgeneesmiddelen aan voor de behandeling van CLL bij patiënten die refractair zijn voor:

- fludarabine en alemtuzumab
- fludarabine en voor wie een behandeling met alemtuzumab niet geschikt wordt geacht.

Voor deze laatste groep CLL patiënten is ofatumumab niet geregistreerd, deze groep is daarom buiten beschouwing gelaten in deze kostenprognose.

2. Uitgangspunten

De CFH ziet voor ofatumumab een therapeutische meerwaarde als behandeling bij patiënten met CLL die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab². Dit komt overeen met de geregistreerde indicatie.

Aantal patiënten

CLL is de meest voorkomende leukemie bij volwassenen in de westerse wereld. In Nederland worden volgens de integrale kankercentra ongeveer 500 nieuwe gevallen per jaar gediagnosticeerd (incidentie 3/100.000)³.

De behandeling van CLL is afhankelijk van het ziektestadium bij diagnose, de leeftijd, de algehele conditie en de aanwezigheid van risicofactoren op basis waarvan patiënten worden ingedeeld in behandelgroepen met een hoog of laag risico (richtlijnen HOVON CLL werkgroep⁴). De behandeling van CLL wordt gestart op geleide van de klachten. Bij circa 30% van de patiënten met CLL is de aandoening indolent en heeft deze een langdurig goedaardig verloop. Bij ongeveer 30% van de patiënten ontstaan na een aanvankelijk goedaardig verloop symptomen en is behandeling noodzakelijk, terwijl bij de resterende groep de ziekte bij diagnose al in een vergevorderd stadium is en behandeling noodzakelijk is.

Volgens de inschatting van de aanvrager komt 66% van de CLL patiënten in aanmerking voor een eerstelijnsbehandeling (66% van 500; n=330). De standaardbehandeling is buiten studieverband 1) chloorambucil voor patiënten met co-morbiditeit en oudere patiënten (boven 65 jaar). 2) fludarabine/ cyclofosfamide in combinatie met rituximab (FCR) bij fitte patiënten. Fit is gedefinieerd als Cumulative Illness Rating Scale score ≤ 6 en creatinineklaring > 70 ml/min. Dit

zullen in het algemeen patiënten zijn die jonger zijn dan 65 jaar. Hoog-risico patiënten worden in Nederland zo mogelijk binnen studieverband behandeld met FC, al of niet in combinatie met alemtuzumab^{2,4}.

Vrijwel iedere patiënt die gestart is met behandeling van chronische lymfocyttaire leukemie zal uiteindelijk doorgaan met vervolgbehandeling. Naar schatting van de HOVON ziet circa 5% van de patiënten af van verdere behandeling na een recidief of bij het uitblijven van respons⁵. De resterende 60% van de patiënten ontvangt een tweede of verdere lijnsbehandeling (60% van 500; n= 300).

De tweede of verdere lijnsbehandeling (buiten studieverband) kan bestaan uit de volgende behandelingsmodaliteiten⁷:

- Indien de duur van de respons op de eerstlijnsbehandeling minimaal één jaar is, wordt bij een recidief de eerstelijnsbehandeling opnieuw overwogen.
- Indien deze responsduur korter is dan een jaar wordt tweedelijnsbehandeling gegeven bestaand uit fludarabine/cyclofosfamide in combinatie met rituximab (FCR).
- Indien bij cytogenetisch onderzoek een deletie in de korte arm van chromosoom 17 (del [17p13]) is vastgesteld wordt inclusie in de HOVON 88 studie overwogen (zie hieronder). Indien de patiënt daarvoor niet geschikt is kan alemtuzumab (bevattende) therapie gegeven worden, zeker indien eerder een fludarabine bevattend schema is gegeven.
- Bij fludarabineresistentie of recidief binnen 6(-12) maanden na monotherapie of binnen -2 jaar na eerstelijns immunochemotherapie wordt inclusie in één van de volgende studies overwogen:
 - o dasatinib±fludarabine studie (D'ACCORD studie)
 - o reduced intensity allogene stamceltransplantatie studie (HOVON 88)
 - o HOVON 101 studie, een onderzoek naar de waarde van ofatumumab als onderhoudsbehandeling bij patiënten die na behandeling met uiteenlopende therapieën (o.a. alkylerende middelen (chloorambucil, cyclofosfamide) en/of fludarabine bevattende therapie of immunochemotherapie) in complete of partiële remissie zijn. Ofatumumab wordt vergeleken met observatie. Patiënten die refractair zijn voor fludarabine kunnen niet worden ingesloten in de HOVON 101 studie.⁴ Voor patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab wordt ofatumumab geadviseerd in de HOVON richtlijnen^{2,4}

Volgens de aanvrager is niet bekend hoeveel patiënten refractair zijn voor zowel fludarabine als alemtuzumab. De aanvrager schat op basis van marktonderzoek en expert opinie in dat deze groep ongeveer 9% van de CLL patiënten betreft (9% van 300; n=27). De gegevens vanuit het marktonderzoek zijn niet in de aanvraag opgenomen. De HOVON stelt dat dit een realistische inschatting betreft. In de kostenprognose van alemtuzumab bij CLL is uitgegaan van maximaal 221 patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met alemtuzumab⁵. Als 9% van deze patiënten refractair is, komen 20 patiënten in aanmerking voor behandeling met ofatumumab.

Het aantal patiënten met CLL die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab en in aanmerking komen voor behandeling met ofatumumab bedraagt **20 - 27** per jaar.

Klinische studies

De HOVON richtlijn geeft aan de patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie bij voorkeur dienen te worden behandeld in studieverband. In het dossier wordt met de in studieverband behandelde groep patiënten geen rekening gehouden.

Behandeling van refractair CLL met ofatumumab

De behandeling van refractair CLL vindt op dit moment verspreid over de universitaire medische centra (UMCs) plaats. Vanuit het AMC is de meest ervaring opgedaan in de behandeling van deze patiënten, onder andere vanuit het *Named Patient* Programma voor ofatumumab. De aanvrager stelt voor dat het AMC formeel zal optreden als expertisecentrum in de behandeling van refractair CLL met ofatumumab. Dit houdt in dat 1) het AMC zal beoordelen of een patiënt voldoet aan alle criteria om in aanmerking te komen voor behandeling met ofatumumab. 2) Het AMC behandeladviezen opstelt voor patiënten die in een ander UMC worden behandeld en de behandeling van deze patiënten regelmatig zal evalueren. 3) De ziekenhuisapotheek van het AMC verantwoordelijk is voor de distributie van ofatumumab naar de UMCs waar patiënten worden behandeld. 4) Alle patiënten die een positief behandeladvies hebben, na informed consent, participeren in het uitkomstenonderzoek in de PHAROS patiënt registratie waarvoor het AMC verantwoordelijk is.

Duur van de behandeling en kosten

De aanbevolen dosering is 300 mg ofatumumab als eerste infusie en vervolgens 2.000 mg ofatumumab tijdens de volgende infusies. Het infusieschema bestaat uit 8 opeenvolgende wekelijkse infusies, 4 tot 5 weken later gevolgd door 4 opeenvolgende maandelijkse infusies. De totale behandelduur van 12 infusies bedraagt 24 weken. Naar het inzicht van de behandelend arts kan de dosis verlaagd worden na het goed verdragen van de 2^e infusie en/of na het geven van de 9^e infusie.

Patiënten krijgen 30 minuten tot 2 uur voorafgaand aan het infuus de volgende premedicatie: intraveneus corticosteroid (equivalent aan 100 mg prednisolon); een analgeticum (equivalent aan 1000mg paracetamol); een antihistamine dosis (equivalent aan 10 mg cetirizine).

In de berekening wordt uitgegaan van het aanbevolen infusieschema en worden alleen de kosten van ofatumumab doorgerekend.

Bij een volledige kuur ofatumumab gebruiken patiënten in totaal 223 flacons met 100mg ofatumumab. De apotheekinkoopprijs(AIP) van ofatumumab bedraagt €231,- per flacon (100mg). Een volledige kuur ofatumumab kost $223 \times €231,- = €51.513,-$.

Vanwege het optreden van, soms ernstige, bijwerkingen is het niet aannemelijk dat alle patiënten een volledige kuur afmaken. In de pivotal klinische studie Hx-CD20-406, waarop de registratie van ofatumumab is gebaseerd, blijkt dat bijna de helft van de dubbelrefractaire patiënten de behandeling met ofatumumab staakt (subgroep DR n=59, n=27 staakt behandeling, 14/27 overlijdt aan een fatale infectie; EPAR p.33/63). In deze kostenprognose is het uitgangspunt dat de helft van de potentiële patiënten de behandeling staakt en gemiddeld een halve kuur ontvangen. De HOVON bevestigt dat dit een realistische inschatting is.

3. Kostenprognose

Per jaar komen er circa 20 - 27 patiënten in aanmerking voor behandeling met ofatumumab. Uitgangspunt is dat de helft van deze patiënten (n=10 - 14) een volledig kuur voltooien, de kosten bedragen tussen € 515.000,- respectievelijk € 720.000,-. Voor de patiënten (n=10 - 13) die geen volledige kuur afmaken bedragen de kosten van een halve kuur € 258.000,- respectievelijk € 335.000,-.

De geprognosticeerde totale kosten voor ofatumumab bedragen per jaar tussen de 0,8 en 1,1 miljoen euro. De kostendrempel per academisch centrum voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen is € 600.000,-. Aangezien het AMC fungeert als expertisecentrum voor de behandeling van refractair CLL en de gegevensverzameling voor het uitkomstenonderzoek coördineert, wordt de kostendrempel gehaald. Ofatumumab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 mei 2011.

4. Referenties

1. EMA, EPAR ofatumumab 2010; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf.
2. FT rapport ofatumumab.
3. www.ikcnet.nl
4. Richtlijn chronische lymfatische leukemie, <http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/ll.html>
5. Kostenprognose Alemtuzumab 2008. <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2006/cfh0608+alemtuzumab+mabcampath.pdf>

Vraagstelling doelmatigheidstoets ofatumumab (Arzerra®) bij chronische lymfocyttaire leukemie

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel ofatumumab (Arzerra®) voor de behandeling van Chronische Lymfatische Leukemie (CLL). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van ofatumumab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van patiënten met CLL die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab (4 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Patiënten met CLL die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab (DR CLL).
Vergelijkende behandeling	'Geen-ofatumumab behandelingen' (NOB).
Effectiviteit	De effectiviteit is uitgedrukt in gewonnen levensjaren, progressievrije levensjaren en QALYs.
Kosten	Directe medische kosten; direct niet-medische kosten; indirect niet-medische kosten.
Incrementele kosteneffectiviteit	Kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen QALY); kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen levensjaar en incrementele kosten per progressievrij levensjaar).
Model	Het t=0 model is een 'partitioned survival analysis model', dit lijkt op een Markov model, met 3 'mutually exclusive' gezondheidstoestanden: 1. in leven en progressie vrij; 2. in leven en post-progressie; 3. dood. Alle DR CLL patiënten beginnen in de gezondheidstoestand in leven en progressie vrij. Overgangen naar gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op een 'partitioned survival' benadering. Dit houdt in dat op basis van de oppervlakte onder de curve van de parametrische overlevingscurven voor ofatumumab en best ondersteunende zorg (BSC) ingeschat wordt wat de gemiddelde duur tot ziekteprogressie en overleving is. Het t=0 model zal met eventuele adaptaties gebruikt worden voor het t=4 model.
Tijdshorizon	Vijf jaar.
Doelmatigheidsindicatie	De kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar zijn €136.998,- voor behandeling met ofatumumab ten opzichte van BSC. De kosten voor een gewonnen levensjaar zijn €73.837,- en die voor een progressievrij levensjaar zijn €302.789,- voor ofatumumab ten opzichte van BSC. In het t=0 model zijn de gegevens voor ofatumumab en BSC afkomstig uit de pivotal klinische studie Hx-CD20-406 (open label single arm ofatumumab). Waarbij de gegevens voor BSC zijn gebaseerd op een subgroep van de met ofatumumab behandelde DR CLL patiënten, nl. de niet-responders (25/59). De effectparameters progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) zijn verkregen uit de Weibull overlevingscurven die gebaseerd zijn op de Hx-CD20-406 studie. Utiliteiten zijn gebaseerd op een ongepubliceerde

studie waarin preferenties voor 2^e lijns gezondheidstoestanden voor CLL zijn gewaardeerd door inwoners van de UK. Uitsluitend direct medische kosten zijn meegenomen, waarbij de gezondheidsorgconsumptie gebaseerd werd op de Hx-CD20-406 studie en klinische experts en de kostprijzen op de Handleiding voor Kostenonderzoek. Uit de resultaten van de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses blijkt dat de incrementele kosteneffectiviteitsratios met name gevoelig zijn voor de waarden van de utiliteiten, de effectiviteit van ofatumumab in vergelijking met BSC, de gezondheidszorgconsumptie en de kosten van bijwerkingen.

Uitkomstenonderzoek

Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van ofatumumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van ofatumumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

Gegevensverzameling doelmatigheid

Gegevens over behandeling met ofatumumab worden prospectief verzameld in de observationele op de indicatie gebaseerde PHAROS patiënt registratie. Het AMC is verantwoordelijk voor de gegevensverzameling en coördineert het uitkomstenonderzoek naar ofatumumab binnen PHAROS. Alle DR CLL patiënten die in aanmerking komen voor ofatumumab behandeling zullen na informed consent worden geïncludeerd in PHAROS. Dit impliceert dat wellicht niet veel gegevens over 'geen-ofatumumab behandelingen' in PHAROS verzameld kunnen worden, vandaar dat hier tevens retrospectieve gegevensverzameling is aangewezen. Verder zullen gegevens verzameld worden van patiënten die ofatumumab behandeling gestaakt hebben middels een separaat CRF.

De volgende gegevenssoorten worden middels CRF verzameld:

- *Patiëntkarakteristieken, medische voorgeschiedenis en diagnose*
- *Behandeling*: dosering, co-medicatie, bijwerkingen, ziekenhuisopnamen, reden voor stoppen
- *Effectiviteit*: respons, progressievrije overleving, tijd tot vervolgbehandeling, overleving.
- *Kwaliteit van leven*: EuroQoL EQ-5D (streven minimaal 50 patiënten) en MOS SF-36
- *Kosten*: direct medische kosten, direct niet medische kosten en indirect niet-medische kosten

Gegevensverzameling doeltreffende toepassing

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van ofatumumab in Nederland zullen uit PHAROS verkregen worden. Middels een separaat CRF zullen aanvullende gegevens over de aan ofatumumab voorafgaande behandelingen in kaart worden gebracht (minimaal 15 patiënten).

Duur gegevensverzameling Randvoorwaarden en knelpunten

Binnen de lopende PHAROS registratie ongeveer 3 jaar.

- Beperkte hoeveelheid patiënten met de geregistreerde indicatie
- Risico op selectiebias en 'confounding by indication'
- Gegevensverzameling utiliteiten en productieverlies beperkt tgv. kleine patiënten aantallen
- De vergelijkende behandeling is nu 'geen-ofatumumab behandelingen', dit kan veranderen door nieuwe

ontwikkelingen in de behandeling van DR CLL.

- Betrokkenheid en samenwerking klinische experts
- Algemene knelpunten die aanwezig zijn bij het evalueren van de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen, oa. grote variatie in de behandeling, effecten, kosten.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op PHAROS. Op last van de EMA moeten effectiviteitsstudies naar ofatumumab worden uitgevoerd. Deze zouden bruikbaar kunnen zijn voor t=4. Ook de definitieve analyse van de Hx-CD20-406 studie moet bij t=4 worden gebruikt.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor ofatumumab voldoende is uitgewerkt.

De doelmatigheidsindicatie is uitgewerkt middels een t=0 model. De CFH plaatst vraagtekens bij de waarde van deze doelmatigheidsindicatie. Het uitkomstenonderzoek middels PHAROS levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing van ofatumumab en in principe voor de doelmatigheid van ofatumumab, waarbij het cruciaal is dat voldoende gegevens voor 'geen-ofatumumab behandelingen' verzameld worden.

Punten van aandacht voor het uitkomstenonderzoek zijn:

- De methode voor het bepalen van utiliteiten middels EQ-5D bij DR CLL patiënten transparant beschrijven. Disutiliteiten voor de belangrijkste bijwerkingen, infecties en haematologische afwijkingen, moeten worden meegenomen.
- De prospectieve gegevensverzameling bij patiënten die ofatumumab staken binnen PHAROS dient beschreven te worden.
- In het t=4 model moeten de modelaannames beschreven en onderbouwd worden.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academisch ziekenhuizen van ofatumumab (Arzerra®). De aanvrager is de NFU. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van ofatumumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor ofatumumab 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 van ofatumumab 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 een 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
- Doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- Uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar, doeltreffende toepassing
- Uitvoerbaarheid

- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 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 ofatumumab in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van ofatumumab uitgevoerd op 31 mei 2010 in PubMed. Zoektermen betroffen: 1) 'ofatumumab'; 2) 'ofatumumab AND CLL'; deze 2 termen in combinatie met 'cost-effectiveness', met 'cost' or 'QALY', of met 'Quality of life'. Uit deze zoekstrategie kwamen enkele artikelen betreffende de effectiviteit en kwaliteit van leven bij gebruik van ofatumumab, die de aanvrager had moeten bespreken. Er zijn geen economische evaluaties gepubliceerd voor ofatumumab.

De aanvrager maakt melding van de lopende beoordeling door de NICE. Inmiddels is de guidance 'Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine and alemtuzumab' door de NICE gepubliceerd (oktober 2010)⁴. Het Scottish Medicines Consortium (SMC) heeft de beoordeling van ofatumumab voor deze indicatie al in juli 2010 afgerond⁵. Zowel de NICE als de SMC bevelen het gebruik van ofatumumab voor dubbel refractaire CLL patiënten niet aan. De NICE oordeelt dat de effectiviteit van ofatumumab niet goed kan worden vastgesteld aangezien de gegevens over de algehele overleving niet compleet zijn. Ook is de gepresenteerde incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) ongunstig. De ICER valt tussen de £60,000 - £81,500 per gewonnen QALY. Voor de behandeling van dubbel refractair CLL is ofatumumab volgens de NICE geen doelmatige inzet van het NHS budget. De SMC plaatst vraagtekens bij het klinische effect van ofatumumab in de praktijk vanwege het kleine aantal patiënten in de pivotal studie Hx-CD20-406 en de interim gegevens waar de registratie op is gebaseerd; verder is de gepresenteerde economische analyse niet robuust.

In dit dossier wordt gebruik gemaakt van een economisch model dat ook ingediend is voor de NICE beoordeling. In het model voor Nederland worden meer effectiviteits uitkomsten meegenomen, naast de QALY.

De aanvrager geeft aan het literatuuronderzoek te actualiseren voor de t=4 indiening. De CFH adviseert hiertoe ook andere databases dan PubMed te includeren, en relevante buitenlandse beoordelingen van ofatumumab te includeren.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar, dat niet uitsluitend is gebaseerd op PubMed.

3. Onderzoeksvraag

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

Bij de voorlopige opname van ofatumumab in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van ofatumumab in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van ofatumumab op t=0 maar het 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 met name om gegevens die kritisch

zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van ofatumumab in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie uitgewerkt op basis van een nieuw ontwikkeld economisch model. De aanvrager heeft ook het uitkomstenonderzoek uitgewerkt. Gegevens over behandeling met ofatumumab worden prospectief verzameld in de reeds lopende observationele op de indicatie gebaseerde PHAROS patiënt registratie. Voor de indicatie CLL binnen PHAROS loopt de gegevensverzameling al voor het uitkomstenonderzoek voor ibrutumomab tiuxetan, alemtuzumab en rituximab. De gegevens zijn bruikbaar voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing en in principe voor het bepalen van de doelmatigheid van ofatumumab. Voor het bepalen van de doelmatigheid zijn gegevens van voldoende patiënten nodig en zijn ook voldoende gegevens voor de vergelijkende behandeling nodig.

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor ofatumumab gegeven. De PHAROS registratie studie, de organisatie van het uitkomstenonderzoek door het AMC en de te verzamelen gegevens worden beschreven. Een handleiding bij de PHAROS -CLL case report forms en de case report forms voor het vastleggen van baseline en follow-up gegevens voor zowel de retrospectieve als prospectieve gegevensverzameling zijn bijgesloten.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie voor patiënten met CLL die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab (DR CLL) is uitgewerkt in een nieuw ontwikkeld economisch model. Dit t=0 model zal zo mogelijk met eventuele adaptaties gebruikt worden voor het t=4 model.

4.1. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie betreft patiënten met DR CLL uit de pivotal klinische studie Hx-CD20-406 (n=59).

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor patiënten met DR CLL is op dit moment geen standaardbehandeling gedefinieerd. In Nederland ontvangen deze patiënten veelal best ondersteunende zorg (BSC). Voor de doelmatigheidsindicatie wordt behandeling met ofatumumab dan ook vergeleken met BSC. Aangezien de pivotal klinische studie een open-label, éénarmige, niet gerandomiseerde studie bij patiënten met DR CLL betreft, is op basis van deze studie geen vergelijking met BSC mogelijk. De aanvrager stelt evenwel dat de groep patiënten die niet reageren op de behandeling met ofatumumab, de non-responders (n=25/59), als proxy voor de behandeling met BSC gebruikt kan worden.

De gegevens uit de observationele studie naar het natuurlijk beloop van DR CLL van Tam et al. zijn niet gebruikt. Dit aangezien de aanvrager stelt dat de behandelingen in deze studie 'geen-ofatumumab-behandelingen' zijn en geen best ondersteunende zorg zoals gedefinieerd door de beroepsgroep HOVON. Toelichting: de HOVON geeft aan dat onder best ondersteunende zorg *echte* ondersteunende zorg wordt verstaan veelal bestaand uit het voorkómen dan wel behandelen van infecties, en het voorkómen dan wel behandelen van bloedingen en anemie. Voor DR CLL patiënten bestaat geen standaardbehandeling. De keuze van de vervolgbehandeling wordt sterk bepaald door de respons en de responsduur op eerdere behandelingen. De vervolgbehandeling kan bestaan uit een breed palet van behandelingen zoals: allogene stamceltransplantatie, intensieve chemotherapie, ofatumumab of *echte* ondersteunende zorg. In de studie van Tam et al. worden de DR CLL patiënten vrij agressief behandeld met als doel curatie, terwijl het beleid in Nederland bij deze patiënten meer gericht is op palliatie, verder bestaan de behandelingen in de Tam et al. studie in veel gevallen uit ongeregistreerde geneesmiddelen. Dus, de behandelingen in de Tam et al. studie komen niet overeen met *echte* ondersteunende zorg, en sluiten hiermee niet aan bij de Nederlandse praktijk, én niet bij de fase III klinische studie Hx-CD20-406.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

In het model zijn enkel de directe medische kosten en de effecten uitgedrukt in progressievrije overleving (PFS), algehele overleving (OS) en QALYs per behandelstrategie meegenomen – respectievelijk ofatumumab of best ondersteunende zorg (BSC) meegenomen.

De PFS en OS gegevens voor de behandeling met ofatumumab komen van de DR CLL patiënten (n=59) uit de Hx-CD20-460 studie. De betreffende PFS en OS Kaplan-Meier curven zijn met hulp van de Weibull functie omgezet in representatieve PFS en OS Weibull curven, die geschikt zijn voor de economische evaluatie.

De PFS en OS gegevens voor de BSC behandeling komen uit de groep patiënten die niet reageren op behandeling met ofatumumab (n=25). Deze groep non-responders is niet hetzelfde als de groep responders, zo zijn er verschillen in de prognostische factoren deletie van chromosoom 17p en van chromosoom 11q. Deze groep is dan ook niet geheel representatief voor de DR CLL patiënten die in aanmerking komen voor BSC. Om te corrigeren voor potentiële bias in het voordeel van ofatumumab zijn de PFS en OS gegevens voor BSC verkregen uit de ‘gecorrigeerde’ ofatumumab PFS en OS gegevens. De ‘correctie’ bestond uit het toepassen van multivariate Cox proportional hazard regressieanalyses op de PFS en OS gegevens van de totale groep DR CLL patiënten (n=59) ten opzichte van die van de groep non-responders (n=25), waarmee de ofatumumab PFS en OS gegevens aangepast werden. Volgens de aanvrager zijn de verkregen Cox proportional hazard Weibull curven voor PFS en OS voor BSC bruikbaar voor de economische evaluatie. Het is lastig om dit goed in te schatten het betreffen kleine patiënten aantallen en de berekeningen zijn ingewikkeld.

Utiliteiten zijn niet verzameld in de Hx-CD20-406 studie. Ook uit de literatuur zijn geen gegevens beschikbaar. Wel is een abstract beschikbaar van een studie naar het waarderen van gezondheidstoestanden bij CLL. De gezondheidstoestanden werden beschreven op vignetten, een vervolgens gewaardeerd middels de time trade off methode door 60 leden van het Engelse publiek. De verkregen utiliteiten voor de gezondheidstoestand ‘volgend op 2^e lijnsbehandeling progressievrij’ $u=0.65$ en de gezondheidstoestand ‘volgend op 2^e lijnsbehandeling ziekteprogressie’ $u=0.47$ zijn gebruikt voor respectievelijk de gezondheidstoestanden ‘in leven progressie vrij’ en ‘in leven na progressie’ in het $t=0$ economische model⁸. Het betreffen hier utiliteiten na een 2^e lijnsbehandeling, terwijl ofatumumab of BSC in het algemeen ingezet zullen worden bij DR CLL patiënten als 3^e lijnsbehandeling, de werkelijke utiliteiten vallen mogelijk lager uit. De aanvrager geeft aan dat de effecten van bijwerkingen niet als een disutiliteit zijn meegenomen in de base-case analyse, aangezien goede gegevens ontbreken. Wel is in een scenario analyse het effect van disutiliteiten op specifieke bijwerkingen geanalyseerd; het effect op de incrementele kosteneffectiviteitsratio is gering. De aanvrager stelt dat de belangrijkste bijwerkingen, infecties en hematologische afwijkingen al worden meegenomen in de klinische effectmaten. De infusie gerelateerde bijwerkingen zijn relevant en lijken niet in de klinische effectmaten te worden meegenomen. De CFH vindt het relevant om disutiliteiten van infecties, haematologische bijwerkingen en infusie gerelateerde bijwerkingen mee te nemen. De aanvrager zal dit doen in het PHAROS uitkomstenonderzoek en deze gegevens, eventueel aangevuld met gegevens uit de literatuur, gebruiken in de $t=4$ indiening.

De aanvrager hanteert het ziekenhuisperspectief; alleen de direct medische kosten van behandeling, bijwerkingen, monitoring en follow-up worden doorgerekend. De direct niet-medische kosten, zoals vervoer naar het ziekenhuis, zal naar verwachting niet veel verschillen tussen ofatumumab en BSC behandeling en is om deze reden niet meegenomen in het $t=0$ model. De indirect niet medische kosten, zoals arbeidsverzuim, zijn ook niet meegenomen, dit aangezien de mediane leeftijd van DR-CLL patiënten 65-70 jaar is en zo’n 80% van deze patiënten boven de 60 jaar is op het moment van diagnose.

In het uitkomstenonderzoek zullen deze kosten, zo mogelijk, verzameld worden. De kosteneffectiviteit op $t=4$ zal vanuit het maatschappelijk perspectief worden gerapporteerd.

Voor behandeling met ofatumumab en BSC zijn de volgende direct medische kosten in het model meegenomen.

- Kosten van geneesmiddelen: voor ofatumumab behandeling kwam de toepassing en dosering overeen met de Hx-CD20-406 studie, de kosten zijn aangeleverd door de fabrikant.
- Behandeling met BSC betreft *echte* ondersteunende zorg, hiertoe zijn kosten meegenomen voor het behandelen van mogelijke bijwerkingen zoals infecties, anemie, bloedingen, en kosten voor het voorkomen van infecties.

- Voor ofatumumab behandeling worden toedieningskosten meegenomen.
- Daarnaast worden voor ofatumumab behandeling en BSC kosten voor anti-infectie profylaxe meegenomen.
- Kosten van monitoren en follow-up (zoals CT-scan en MRI) zijn hetzelfde voor ofatumumab en BSC behandeling voor zowel de gezondheidstoestand 'in leven progressie vrij' en de gezondheidstoestand 'in leven na progressie'. De totale absolute kosten zijn niet gelijk, ofatumumab behandeling resulteert in een langere overleving en daarmee hogere kosten. Volgens de aanvrager is dit gebaseerd op expert opinie, dit is evenwel niet verifieerbaar. De aanvrager geeft aan dat deze kosten worden gemonitord in het uitkomstenonderzoek.
- De frequentie van relevante bijwerkingen (anaemie, CMV reactivatie, dyspnea, koorts, (febriele) neutropenie, infectie, trombocytopenie) zijn gebaseerd op de Hx-CD20-406 studie, waarbij de frequentie van bijwerkingen bij ofatumumab behandeling gebaseerd is op de groep patiënten die ofatumumab ontving en voor BSC op de groep non-responders.

4.4. Tijdshorizon

Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyses is een tijdsduur van 5 jaar genomen. Dit komt overeen met een levenslange tijdsduur aangezien vrijwel alle patiënten met DR CLL na 5 jaar overleden zijn - de gemiddelde overleving van de DR CLL patiënten in de Hx-CD20-406 studie was 13,7 maanden.

4.5. Model

De aanvrager geeft een beschrijving van het t=0 model. Een elektronische versie is bijgesloten, hierdoor zijn de beschreven 'stappen' inzichtelijk.

De aanvrager geeft aan dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek geanalyseerd zullen worden met dit model, waarbij zo nodig adaptaties zullen worden doorgevoerd voor het t=4 model.

Modelstructuur

Het t=0 model is een 'partitioned survival analysis model', dit lijkt op een Markov model, met 3 'mutually exclusive' gezondheidstoestanden: 1. in leven en progressie vrij; 2. in leven en post-progressie; 3. dood. Alle DR CLL patiënten beginnen in de gezondheidstoestand in leven en progressie vrij. Overgangen naar gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op een 'partitioned survival' benadering. Dit houdt in dat op basis van de oppervlakte onder de curve van de parametrische overlevingscurven voor ofatumumab en BSC ingeschat wordt wat de gemiddelde duur tot ziekteprogressie en overleving is.

Het is transparant hoe de patiënten door het model 'lopen'. In het model wordt ofatumumab behandeling gegeven aan DR CLL patiënten in principe voor de duur van 6 maanden. De behandeling wordt gestaakt als ziekteprogressie optreedt of de patiënt overlijdt. Patiënten bij wie in deze 6 maanden ziekteprogressie optreedt gaan over naar de gezondheidstoestand 'in leven na progressie'. Patiënten die 6 maanden behandeling hebben gehad gaan naar de gezondheidstoestand 'in leven progressievrij'.

Gegevensbronnen: effectiviteit, kosten, overgangskansen

De overgangskansen voor behandeling met ofatumumab en BSC zijn gebaseerd op de PFS en OS Weibull curven. De utiliteiten en kosten zijn gekoppeld aan de gezondheidstoestanden in het model (zie 4.3).

Modelaannames

De modelaannames en de onderbouwing voor effecten, utiliteiten en kosten zijn redelijk uitgewerkt. Een overzicht met alle modelaannames zowel voor wat betreft de modelstructuur als de 'input' parameters ontbreekt.

Gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft een groot aantal scenario analyses uitgevoerd voor alle op het eerste gezicht relevante invoerparameters in het model (in totaal 43 scenario's). Dit om de impact van deze parameters op de incrementele kosteneffectiviteit vast te stellen. Bijvoorbeeld: de prijs van ofatumumab = 0,5 keer die vanuit de 'base-case' analyse. Voor veel parameters is een arbitraire range onderzocht in de scenario analyse (bijvoorbeeld +/- 50%). In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de ICER onderzocht.

4.6 *Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar*

De kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar zijn €136.998,- voor behandeling met ofatumumab ten opzichte van BSC. De kosten voor een gewonnen levensjaar zijn €73.837,- en die voor een progressievrij levensjaar zijn €302.789,- voor ofatumumab ten opzichte van BSC.

Uit de resultaten van de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses blijkt dat de incrementele kosteneffectiviteitsratios met name gevoelig zijn voor de waarden van de utiliteiten, de effectiviteit van ofatumumab in vergelijking met BSC, de gezondheidszorgconsumptie en de kosten van bijwerkingen.

De aanvrager zal deze parameters verder onderzoeken in het uitkomstenonderzoek – dat overigens een brede gegevensverzameling betreft conform de aanbevelingen in de ‘Leidraad voor uitkomstenonderzoek’⁹ (zie ook H5).

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor de behandeling met ofatumumab bij DR CLL uitgewerkt in een t=0 model. Hoewel de CFH van oordeel is dat de huidige doelmatigheidsindicatie in het algemeen inzichtelijk is, is er toch een aantal punten van aandacht, aangezien 1) het niet duidelijk is of de gehanteerde gegevens voor BSC wel representatief zijn; 2) de methode voor het bepalen van utiliteiten middels EQ-5D transparant gepresenteerd dient te worden en de belangrijkste bijwerkingen dienen als disutiliteiten te worden meegenomen in het modellen 3) de modelaannames voor wat betreft de modelstructuur en de ‘input’ parameters transparanter gepresenteerd dienen te worden.

5. Uitkomstenonderzoek

Gegevens over behandeling met ofatumumab worden prospectief verzameld in de observationele op de indicatie gebaseerde PHAROS patiënt registratie. PHAROS is een samenwerking tussen de HOVON, diverse fabrikanten en het iMTA. Voor de indicatie CLL binnen PHAROS loopt de gegevensverzameling al voor het uitkomstenonderzoek voor ibrutumomab tiuxetan, alemtuzumab en rituximab. Het AMC is verantwoordelijk voor de gegevensverzameling en coördineert het uitkomstenonderzoek naar ofatumumab binnen PHAROS.

5.1 *Patiëntenpopulatie*

Alle DR CLL patiënten die in aanmerking komen voor ofatumumab behandeling zullen na informed consent worden geïncludeerd in PHAROS. Dit impliceert dat wellicht niet veel gegevens over best ondersteunende zorg in PHAROS verzameld kunnen worden, vandaar dat hier retrospectieve gegevensverzameling eveneens is aangewezen.

Naar verwachting zullen jaarlijks ongeveer 20 - 27 DR CLL patiënten in aanmerking komen voor behandeling met ofatumumab¹⁰. De aanvrager geeft aan dat gedurende 3 jaar gegevens zullen worden verzameld ten behoeve van de t=4 indiening (2011 - 2013). In deze periode zullen ongeveer 60-81 DR CLL patiënten in PHAROS geïncludeerd worden. Het aantal patiënten dat een ‘geen-ofatumumab behandeling’ zal ontvangen is niet gespecificeerd en waarschijnlijk laag.

5.2 *Vergelijkende behandeling*

De aanvrager geeft aan dat de doelmatigheid van ofatumumab in de praktijk zal worden vergeleken met ‘geen-ofatumumab behandelingen’. Dit wordt gedefinieerd als ‘alle behandelingen die als doel hebben het leven van de patiënten te verbeteren’. Dit zijn zowel de *echte* ondersteunende zorg als andere behandelingen, die bij sommige patiënten zelfs op curatie gericht kunnen zijn. De HOVON definieert deze behandelingen als ‘geen-ofatumumab behandelingen’ (zie ook paragraaf 4.2 en het farmacotherapeutisch rapport⁸). De retrospectieve gegevensverzameling voor deze ‘geen-ofatumumab behandelingen’ vindt plaats binnen PHAROS. De gegevensverzameling voor CLL patiënten is in mei 2009 gestart: 1) van DR CLL patiënten die reeds op ‘geen-ofatumumab behandelingen’ zijn ingesteld worden gegevens verzameld vanaf die datum, 2) daarnaast zullen ook prospectief gegevens verzameld worden van patiënten die ofatumumab

behandeling staken middels een nog te ontwikkelen CRF. Het is niet inzichtelijk op hoeveel DR CLL patiënten de analyse gebaseerd zal worden.

5.3 Duur gegevensverzameling

De PHAROS registratie betreft een langdurige gegevensverzameling. Voor ofatumumab zal de t=4 indiening gebaseerd zijn op een 3 jarige periode van gegevensverzameling.

5.4 Gegevens uitkomstenonderzoek

In PHAROS worden de volgende gegevenssoorten middels CRF verzameld:

- Patiëntkarakteristieken
- Medische voorgeschiedenis: familiegeschiedenis CLL, voorafgaande behandelingen en resultaat
- Diagnostische testen: histologie, cytologie en cytogenetica
- Diagnose: WHO classificatie, Rai stadium, Binet stadium, tumor grootte, fenotypering
- Behandeling: type medicatie, start, dosering, frequentie, duur, respons, relaps
- Co-medicatie: start, dosering, frequentie, duur
- Bijwerkingen en toxiciteit
- Co-morbiditeiten bij en na diagnose
- Ziekenhuisopnamen
- Reden voor stoppen dan wel aanpassen van de behandeling
- Effectiviteit: respons, progressievrije overleving, tijd tot vervolgbehandeling, overleving
- Kwaliteit van leven: twee maal per jaar worden de EuroQoL EQ-5D (streven minimaal 50 patiënten) en MOS SF-36 vragenlijsten gebruikt voor het meten van kwaliteit van leven bij de CLL-patiënten binnen PHAROS. Na een nulmeting, kunnen de utiliteiten en disutiliteiten uit de daarna verzamelde gegevens verkregen worden ten behoeve van de t=4 indiening. Zorggebruik
- Kosten: direct medische kosten, direct niet medische kosten en indirect niet-medische kosten; zoals behandelkosten; poliklinische en ziekenhuisbezoeken, ziekenhuisopnamen, behandelprocedures, laboratoriumtesten en onderzoeken, behandelkosten als gevolg van bijwerkingen, vervoer patiënten, kosten als gevolg van productiviteitsverlies

Al deze gegevens worden zowel prospectief als retrospectief in PHAROS gemeten, voor zowel ofatumumab als 'geen-ofatumumab behandelingen' bij DR CLL patiënten.

5.5. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar

De incrementele kosteneffectiviteit (IKER en IKUR) van ofatumumab zal volgens het t=0 model worden berekend. Zo nodig zullen adaptaties in het t=0 model doorgevoerd worden, welke dat mogelijk zijn is niet beschreven, wel zal het resulterende t=4 model gevalideerd worden door klinische experts.

De analyse zal worden doorgerekend voor de vergelijking ofatumumab versus 'geen-ofatumumab behandelingen' vanuit het maatschappelijk perspectief. De effectiviteit zal worden uitgedrukt in gewonnen levensjaren en progressievrije levensjaren en QALYs. Voor de kosten zullen de volgende kostencategorieën worden meegenomen: directe medische kosten; direct niet-medische kosten en indirect niet-medische kosten.

5.6. Doeltreffende toepassing van ofatumumab in de dagelijkse praktijk

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van ofatumumab in Nederland zijn grotendeels gebaseerd op gegevens uit PHAROS. Middels een separaat CRF zullen aanvullende gegevens over de aan ofatumumab voorafgaande behandelingen in kaart worden gebracht. De CFH vindt het essentieel dat de eventuele voorbehandeling met rituximab goed gedocumenteerd wordt. Naar verwachting zijn de gegevens van minimaal 15 patiënten nodig om de doeltreffende toepassing van ofatumumab na 4 jaar te bepalen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek en het voorgestelde T=4 model ten behoeve van vaststellen van de doelmatigheid voldoende heeft uitgewerkt. De CFH kan zich goed vinden in de voorgestelde aanpak van het

uitkomstenonderzoek, een brede gegevensverzameling in Pharos, conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek'⁹.

6. Uitvoerbaarheid

De behandeling van refractair CLL vindt op dit moment verspreid over de universitaire medische centra (UMCs) plaats. Vanuit het AMC is de meest ervaring opgedaan in de behandeling van deze patiënten, onder andere vanuit het *Named Patient* Programma voor ofatumumab. De aanvrager stelt voor dat het AMC formeel zal optreden als expertisecentrum in de behandeling van refractair CLL met ofatumumab. Dit houdt in dat 1) het AMC zal beoordelen of een patiënt voldoet aan alle criteria om in aanmerking te komen voor behandeling met ofatumumab. 2) Het AMC behandeladviezen opstelt voor patiënten die in een ander UMC worden behandeld en de behandeling van deze patiënten regelmatig zal evalueren. 3) De ziekenhuisapotheek van het AMC verantwoordelijk is voor de distributie van ofatumumab naar de UMCs waar patiënten worden behandeld. 4) Alle patiënten die een positief behandeladvies hebben, zullen na informed consent, participeren in het uitkomstenonderzoek in de PHAROS patiënt registratie waarvoor het AMC verantwoordelijk is.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de voorgestelde centrale aansturing van diagnostiek, behandeling door het AMC en de gegevensverzameling binnen PHAROS goed uitvoerbaar is.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Beperkte hoeveelheid patiënten met de geregistreerde indicatie
- De DR CLL patiënten bij wie de behandelaar om uiteenlopende redenen ofatumumab niet overweegt onttrekken zich soms aan het gezichtsveld aangezien de PHAROS database nog niet over heel Nederland is 'uitgerold'.
- Risico op selectiebias en 'confounding by indication'
- Gegevensverzameling utiliteiten en productieverlies beperkt tgv. kleine patiënten aantallen
- De vergelijkende behandeling is nu best ondersteunende zorg, dit kan veranderen door nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van DR CLL.
- Betrokkenheid en samenwerking klinische experts
- Algemene knelpunten die aanwezig zijn bij het evalueren van de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen, oa. grote variatie in de behandeling, effecten en kosten.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op PHAROS. Op last van de EMA moeten effectiviteitsstudies naar ofatumumab worden uitgevoerd. Deze zouden bruikbaar kunnen zijn voor t=4. Ook de definitieve analyse van de Hx-CD20-406 studie moet bij t=4 worden gebruikt.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de PHAROS patiënt registratie bruikbaar is voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing en voor het vaststellen van de doelmatigheid. Het is cruciaal dat voldoende gegevens over 'geen-ofatumumab-behandelingen' verkregen worden.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor ofatumumab voldoende is uitgewerkt.

De doelmatigheidsindicatie is uitgewerkt middels een t=0 model. Hoewel de CFH van oordeel is dat de huidige doelmatigheidsindicatie in het algemeen inzichtelijk is, zijn er toch een aantal punten van aandacht met betrekking tot de gegevens voor BSC; de bepaling van de EQ-5D en een

aantal modelaannames. Het uitkomstenonderzoek middels PHAROS levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing van ofatumumab en in principe voor de doelmatigheid van ofatumumab, waarbij het cruciaal is dat voldoende gegevens voor 'geen-ofatumumab-behandelingen' verzameld worden.

Punten van aandacht voor het uitkomstenonderzoek zijn:

- De methode voor het bepalen van utiliteiten middels EQ-5D bij DR CLL patiënten transparant beschrijven.
- Disutiliteiten voor de belangrijkste bijwerkingen, infecties en haematologische afwijkingen, moeten worden meegenomen.
- De prospectieve gegevensverzameling bij patiënten die ofatumumab staken binnen PHAROS dient beschreven te worden. Evenals het aantal DR CLL patiënten waarop de analyse gebaseerd zal worden.
- In het t=4 model moeten de modelaannames beschreven en onderbouwd worden.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 mei 2011.

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 2006, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Hakkaart-van Royen L, Tan S.S., Bouwmans C.A.M. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg, geactualiseerde versie December 2010. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. NICE Guidance on 'Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine and alemtuzumab' <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13240/51314/51314.pdf>
5. SMC assessment on ofatumumab for DR CLL, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ofatumumab_Arzerra_FINAL_July_2010.pdf
6. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin. Oncol. 2010; 28(10): 1749-55
7. Tam CS, O'Brien SO, Wen SW et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who failed alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. Leuk Lymphoma. 2007; 48: 1931-1939.
8. Ferguson F., Tolley K., Gilmour L. et al. Health State Preference Study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukemia. Conference Abstract.
9. Leidraad voor uitkomstenonderzoek. December 2008, Diemen, College voor zorgverzekeringen.
10. Kostenprognose ofatumumab.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: ofatumumab (Arzerra®)

Aanvraag: BWG

Besproken op: 28 februari 2011 en 23 mei 2011

28 februari 2011

Agendapunt 7

Ofatumumab (Arzerra®; BWG; Chronische lymfatische leukemie (CLL)) 167/5

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Het weesgeneesmiddel ofatumumab is een anti-CD20 monoklonaal antilichaam en geïndiceerd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab (DR CLL). De belangrijkste studie waarop de EMA goedkeuring verleend heeft, betreft een eenarmige, open label, niet gerandomiseerde studie bij 59 patiënten en de gegevens betreffen een interim analyse (Wierda 2010). Echter, ofatumumab is een weesgeneesmiddel en er is geen andere behandeloptie beschikbaar in deze derdelijnsbehandeling bij CLL patiënten met een slechte prognose.

De aanvrager claimt dat behandeling met ofatumumab een duidelijke meerwaarde heeft in de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor:

1. fludarabine en alemtuzumab
2. fludarabine en voor wie een behandeling met alemtuzumab niet geschikt wordt geacht. Omdat voor de 2^e claim van de aanvrager geen EMA-registratie verkregen is, zijn deze resultaten niet beoordeeld in het rapport.

Het concept oordeel is een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Het advies is opname op beleidsregel Weesgeneesmiddelen.

Discussie

In de conclusie bij gunstige effecten staat dat gezien de ernst van de ziekte de gevonden effecten bij de derdelijnsbehandeling relevant zijn. De commissie vraagt om de indirecte vergelijking met de Tam-studie (2007) bij deze conclusie te vermelden. De Commissie is van mening dat de effecten moeten vergeleken worden met het natuurlijk beloop of met placebo, omdat er anders geen waarde aan gegeven kan worden.

De Commissie vindt dat op basis van de studies een therapeutische meerwaarde in het rapport niet voldoende is beargumenteerd. Het secretariaat licht toe dat er weinig gegevens zijn. De algehele overlevingsduur van 13,7 maanden is vergeleken met een historische studie waar deze 8 maanden is. Daarbij werd in één open-label, eenarmige, niet gerandomiseerde studie bij patiënten met fludarabine en alemtuzumab refractair CLL een objectieve respons van 58% gevonden.

Het voorstel van de Commissie is om in het FT-rapport het perspectief scherper te verwoorden dat mediane algemene overlevingsduur vergeleken met de historische vergelijking toeneemt (van 8 naar 13,7 maanden). Dit ook in het licht van de kwaliteit van leven in relatie tot de bijwerkingen.

De Commissie verzoekt het secretariaat om duidelijker in het FT-rapport het verschil in werkingsmechanisme bij ofatumumab en rituximab te verwoorden. Dit naar aanleiding van het feit dat 59% van de patiënten in de voorbehandeling rituximab heeft gehad en nog steeds respondeerden. Tevens zal het secretariaat aan de hand van de studies proberen te achterhalen of de patiënten die respondeerden op ofatumumab, waren voorbehandeld met rituximab en wat de kwaliteit van deze behandeling was. Dit dient te worden vergeleken met patiënten die niet zijn voorbehandeld met rituximab.

Concept kostenprognose

De geprognosticeerde kosten voor ofatumumab bedragen per jaar circa 1.1. miljoen euro. Aangezien het AMC fungeert als expertisecentrum voor de behandeling van refractair CLL en de gegevensverzameling voor het uitkomstenonderzoek coördineert, is

de kostendrempel voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen € 600.000,-. Ofatumumab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen.

Het aantal patiënten wordt op basis van marktonderzoek en expert opinion op 27 geschat.

Wanneer een doorrekening gemaakt wordt op basis van een eerder uitgebrachte Kostenprognose over alemtuzumab wordt op 20 patiënten uitgekomen. Aan de aanvrager (beroepsgroep HOVON) en de fabrikant wordt gevraagd of ze kunnen onderbouwen hoeveel DR CLL patiënten in Nederland in aanmerking komen voor behandeling met ofatumumab en of de 20-27 patiënten per jaar een realistische inschatting is. Tevens wordt gevraagd of de inschatting dat de helft van de potentiële DR CLL patiënten de behandeling staakt en maar een halve kuur ofatumumab ontvangt realistisch is.

Concept vraagstelling doelmatigheidstoets

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor ofatumumab vooralsnog onvoldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie is uitgewerkt middels een t=0 model. De CFH plaatst evenwel vraagtekens bij de waarde van deze doelmatigheidsindicatie. Het uitkomstenonderzoek middels PHAROS levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing van ofatumumab en in principe voor de doelmatigheid van ofatumumab, waarbij het cruciaal is dat voldoende gegevens voor BSC verzameld worden.

De Commissie is van mening dat er onvoldoende detaillering met betrekking tot de controlegroep is. Een analyse op basis van de gegevens uit de natural history studie van Tam et al., als controlegroep, is gewenst. Aangezien de aanvrager uitsluitend een beschrijving van het t=0 model heeft gegeven, maar geen elektronisch model heeft bijgevoegd, is de economische evaluatie niet geheel transparant. Het model wordt bij de aanvrager opgevraagd.

De Commissie vindt dat de aanvrager de methode voor het bepalen van utiliteiten middels EQ-5D transparant dient te presenteren waarbij de belangrijkste bijwerkingen, infecties en haematologische infecties, als disutiliteiten worden meegenomen in het model.

De Commissie is van oordeel dat de retrospectieve gegevensverzameling ten behoeve van de (aanvullende) gegevens over BSC duidelijk beschreven moet worden. Hiertoe ontvangt de Commissie graag de case report form. Ook het aantal patiënten waarop de analyse voor BSC gebaseerd zal worden dient beschreven te worden, alsmede wat verstaan wordt onder BSC voor DR CLL patiënten in Nederland. Deze vragen worden aan de aanvrager en beroepsgroep (HOVON) voorgelegd.

Besluit

Het concept FT-rapport wordt conform de discussie aangepast, waarna alle concept-rapporten aan de aanvrager en veldpartijen worden uitgestuurd. Tevens worden de vragen die de Commissie heeft aan de aanvrager en beroepsgroep voorgelegd.

23 mei 2011

Agendapunt 7

ofatumumab (Arzerra®; BWG; Chronische lymfatische leukemie (CLL)) CFH 171/5

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van ofatumumab voor chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. Er zijn reacties ontvangen van de fabrikant, de beroepsgroep en de patiëntenfederatie.

Concept-FT-rapport

De Commissie stelt voor om in de paragraaf 'ongunstige effecten' en in de conclusie van deze paragraaf toe te voegen dat infecties inherent zijn aan de uitgebreide eerdere behandelingen die deze patiënten hebben ondergaan. De Commissie stelt voor om een paragraaf op te nemen over immunogeniciteit in het FT-rapport en dat voortaan te doen bij elk FT-rapport over monoklonale antilichamen. De Commissie stelt voor om de eerste zin in de paragraaf 'werkingsmechanisme' aan te passen en het gedeelte over de HOVON-studies in te korten.

Kostenprognose

De jaarlijkse kosten voor behandeling met ofatumumab bedragen tussen de 0,8 en 1,1 miljoen euro en voldoet hiermee aan het kostencriterium van 600.000 euro voor weesgeneesmiddelen.

Besluit

De Commissie gaat akkoord met het aangepaste FT-rapport, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets. De Commissie adviseert opname van ofatumumab in de beleidsregel voor weesgeneesmiddelen.