

Disclaimer:

Een advies van het CVZ voor de continuering op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van de NZa bestaat uit twee onderdelen: de uitkomst van de wetenschappelijke beoordeling, en de uitkomst van de maatschappelijke weging. Het eerste gebeurt onder verantwoordelijkheid van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), die hierover de Raad van Bestuur adviseert. De Advies Commissie Pakket (ACP) kan de Raad van Bestuur adviseren over de maatschappelijke weging. De Raad van Bestuur van het CVZ bepaalt het definitieve advies aan minister, Nederlandse Zorgautoriteit, verzekeraars of aanbieders.

In een aantal gevallen, zoals in bijgaand rapport, is een definitief CVZ advies nog niet beschikbaar. Het CFH traject is echter wel afgerond. Het CVZ hecht aan de openbaarheid van de CFH-adviezen. Aan de inhoud van CFH-adviezen kunnen uitdrukkelijk geen rechten ontleend worden.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de Nza-beleidsregel 'Dure geneesmiddelen' - Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 juli 2011

Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport omalizumab (Xolair®) bij de indicatie 'ernstig persisterend allergisch astma'

Voor opname op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen in 2006 (tijdstip t=0) is omalizumab, toegevoegd aan hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist, destijds beoordeeld voor de indicatie 'ernstig persisterend allergisch astma'. In de beleidsregels wordt vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip t=4) een herbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitsel moet geven over de continuering van de opname. Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van omalizumab ten opzichte van de vergelijkende behandeling(en) vereist. Deze betreffen gegevens uit nieuwe gerandomiseerde klinische trials (RCT's) of follow-up van eerdere RCT's en gegevens van observationele onderzoeken, waaronder het door de fabrikant en/of andere partijen uitgevoerde 'uitkomstenonderzoek' dat heeft plaatsgevonden tussen t=0 en t=4. Deze gegevens worden vergeleken met de resultaten van de eerste beoordeling.

Geneesmiddel. Omalizumab (Xolair®)

Toedieningsvorm. - 150 mg poeder en oplosmiddel voor injectievloeistof (injectieflacon)
- 75 en 150 mg oplossing voor injectie (voorgevulde injectiespuit).

Verschil ten opzichte van eerste beoordeling in 2006 (t=0): vanaf februari 2011 is de voorgevulde injectiespuit beschikbaar en heeft dit de injectieflacon, volgens de fabrikant, volledig vervangen.

Geregistreerde indicatie. Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): Omalizumab behandeling dient alleen te worden overwogen voor patiënten met overtuigend IgE (immunoglobuline E)-gemedieerd astma.

Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben ($FEV_1 < 80\%$) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Verschil ten opzichte van t=0 is uitbreiding van de indicatie voor kinderen van 6 tot 12 jaar (sinds juli 2009): Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Dosering. De geschikte dosis en doseerfrequentie wordt bepaald aan de hand van de beginwaarde van het IgE-gehalte (bepaald voor aanvang behandeling) en het lichaamsgewicht.

Op tijdstip $t=0$ was de onderhoudsdosering 75–375 mg per keer in 1 tot 3 injecties elke 2 of 4 weken; maximaal 150 mg per injectieplaats en 375 mg omalizumab iedere twee weken.

Verschil ten opzicht van $t=0$: Vanaf januari 2010 is de maximale aanvangswaarde van het IgE uitgebreid van 700 IU/ml naar 1500 IU/ml en het maximale gewicht van de patiënt van 125 kg naar 150 kg. Op basis daarvan zou 75-600 mg omalizumab in 1 tot 4 injecties nodig kunnen zijn elke 2 of 4 weken.

Werkingsmechanisme. Omalizumab is een met behulp van recombinant-DNA-technologie vervaardigd gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE). Het voorkomt binding van IgE aan de hoog-affiene FCεRI-receptor, waardoor de hoeveelheid vrij IgE die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen, vermindert.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, verschillende observationele studies en het uitkomstenonderzoek wijzen op een afname van het aantal exacerbaties, een afname van oraal corticosteroid gebruik en een verbetering van de kwaliteit van leven in patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die behandeld worden met omalizumab toegevoegd aan hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Ongunstige effecten. Omalizumab wordt over het algemeen goed verdragen. Over de effecten en veiligheid op langere termijn is nog onvoldoende bekend. Anafylactische reacties komen in minder dan 1% van de patiënten behandeld met omalizumab voor.

Ervaring. De ervaring met omalizumab is inmiddels voldoende.

Toepasbaarheid. Omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar.

Gebruiksgemak. Omalizumab wordt subcutaan in de arm toegediend elke 2 of 4 weken.

Eindconclusie. Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, observationele studies en het uitkomstenonderzoek ondersteunen de conclusie van de eerste beoordeling (op $t=0$) dat omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde heeft bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma een verminderde longfunctie en een historie van ernstige exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist. Sinds de eerste beoordeling op $t=0$ zijn er geen nieuwe bijwerkingen naar voren gekomen dan beschreven in de 1B-tekst en omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar. Over de effecten en veiligheid op langere termijn is nog onvoldoende bekend.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Astma wordt gekenmerkt door aanvallen van dyspneu als gevolg van luchtwegobstructie. Astma onderscheidt zich van COPD door reversibiliteit van de bronchusobstructie en een veelal normale longfunctie tussen de aanvallen. Bij astma reageren de luchtwegen op diverse prikkels met versterkte bronchusobstructie (bronchiale hyperreactiviteit). Bij daarvoor gevoelige personen ontstaat er een diffuse, reversibele (spontaan dan wel door medicamenteuze behandeling) obstructie van de luchtwegen. Deze wordt veroorzaakt door een lokale ontstekingsreactie in de luchtwegen waarbij verschillende typen ontstekingscellen zoals mestcellen, eosinofiele granulocyten en T-lymfocyten betrokken zijn. De bronchusobstructie kan verder toenemen door spasme van de bronchiale musculatuur. Er is sprake van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor:

- Niet-specifieke prikkels; waaronder lichamelijke inspanning, rook, mist en kou;
- Allergische prikkels; zoals inhalatie-allergenen. De belangrijkste inhalatie-allergenen zijn: huisstofmijt, gras- en boompollen en huidschilfers van dieren.^{1,2}

Allergisch astma is de primaire aandoening voor astma die gemedieerd is door een immunologisch mechanisme. Als er aanwijzingen zijn voor een IgE-gemedieerd mechanisme (als er sprake is van verhoogde concentraties immunoglobuline E (IgE) in het bloed) wordt aanbevolen om de aandoening "IgE-gemedieerd astma" te gebruiken. IgE-antistoffen kunnen zowel een onmiddellijke als een late astmatische reactie veroorzaken, maar, evenals bij andere allergische reacties, lijken reacties geassocieerd met T-cellen belangrijk te zijn bij late en vertraagde reacties. Gebleken is dat bij ernstig persistent astma gemiddeld hogere IgE waarden voorkomen dan bij mild of matig allergisch astma.²

Symptomen. De meest kenmerkende symptomen van astma zijn periodes van kortademigheid, een piepende ademhaling en/of vol zitten, hoesten, eventueel met sputumproductie als gevolg van luchtwegobstructie. Een belangrijk aspect bij deze aandoening zijn de astma-aanvallen of exacerbaties. Dergelijke aanvallen kunnen worden uitgelokt door de hierboven genoemde exogene factoren zoals allergenen, irritantia (o.a. rook, stof, koude), inspanning en virale infecties.^{1,2}

Prevalentie/incidentie. Het aantal nieuwe patiënten met astma was in 2007 ongeveer 97.700 (incidentie). In 2007 was het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde astma 541.900 (jaarprevalentie).³ In 2007 overleden 60 personen waarbij astma de primaire doodsoorzaak was.³ De NHG standaard noemt een prevalentie van 28 per 1000 patiënten en een incidentie bij volwassenen van ongeveer 6 per 1000 personen per jaar.² Het aantal patiënten met ernstig allergisch astma en geschikt totaal IgE die voor de behandeling van omalizumab in aanmerking komen is beperkt (zie kostenbeslag).

Ernst. Op basis van de ernst van de klachten overdag en 's nachts en de longfunctie werd astma klassiek onderverdeeld in vier klassen: intermitterend, mild persistent, matig persistent en ernstig persistent astma.¹ Door het Global Initiative for Astma (GINA) is recent een indeling gemaakt op basis van de mate van astma-controle, te weten: onder controle, gedeeltelijk onder controle en niet onder controle (zie tabel 1). Op deze manier wordt niet alleen rekening gehouden met de ernst van de astma maar vooral met de manier waarop de aandoening op de behandeling reageert.^{2,4} De ziektelast van ernstige astma is 0,23 op een schaal van 0 ('helemaal geen nadelige gevolgen') tot 1 ('zeer ernstige nadelige gevolgen').⁵

Tabel 1: Niveaus van astmacontrole^{2,4}

Kenmerk	Onder controle (alle onderstaande kenmerken zijn van toepassing)	Gedeeltelijk onder controle (1-2 van onderstaande kenmerken aanwezig in één week)	Niet onder controle
Symptomen overdag	Ten hoogste 2x/week	Vaker dan 2x/week	
Beperking in activiteiten	Geen	Aanwezig	
Symptomen 's nachts	Geen	Aanwezig	Drie of meer van de kenmerken onder 'gedeeltelijk onder controle'
Gebruik van 'reliever' (zonodig) medicatie (kortwerkende luchtwegverwijder)	Max 2x/week	Vaker dan 2x/week	aanwezig in één week
Longfunctie (PEF of FEV ₁) [‡]	Normaal	< 80% van voorspeld	
Exacerbaties	Geen	1 of meer per jaar*	1 per week±

* Elke exacerbatie is aanleiding om te beoordelen of de onderhoudsbehandeling toereikend is

± Aanwezigheid van een exacerbatie betekent per definitie dat in die week de astma niet onder controle is

[‡] Een longfunctietest is niet betrouwbaar bij kinderen van 5 jaar en jonger

Behandeling. Het medicamenteuze beleid wordt bepaald door de mate van astma controle (zie tabel 1) en de reeds gebruikte medicatie.

De op de internationale GINA-richtlijnen gebaseerde indeling in tabel 1 wordt ook gehanteerd door de Nederlandse longartsen. Het stappenschema van de GINA-werkgroep bestaat uit vijf stadia, waarbij elk stadium overeenkomt met een oplopende intensiteit van therapie om astma-controle te bereiken. Onderscheid wordt gemaakt tussen onderhouds('controller')-medicatie (inhalatiecorticosteroiden, leukotriënenreceptorantagonisten, langwerkende β_2 -sympathicomimetica, theofylline met gereguleerde afgifte) die dagelijks moet worden genomen, en zonodig('reliever')-medicatie (kortwerkend β_2 -sympathicomimetica of eventueel het anticholinergicum ipratropium), om acute symptomen aan te pakken. In elk stadium blijft een snelwerkende luchtwegverwijder (zonodig-medicatie) ter beschikking om een aanval van kortademigheid op te vangen.^{1,2,4}

- **Stap 1:** Zonodig-medicatie:
Kortwerkende luchtwegverwijder (salbutamol, terbutaline, ipratropium).
- **Stap 2:** Zonodig-medicatie gecombineerd met een onderhoudsmiddel:
Onderhoudsbehandeling met laaggedoseerde inhalatiecorticosteroid (beclometason, budesonide, fluticason).
- **Stap 3:** Zonodig-medicatie gecombineerd met 1-2 onderhoudsmiddelen:
Toevoegen van langwerkende luchtwegverwijder (salmeterol, formoterol) aan laag gedoseerde inhalatiecorticosteroid.
Bij bijwerkingen van langwerkende luchtwegverwijders dosering inhalatiecorticosteroid verhogen of een alternatief toevoegen: leukotriënenreceptor antagonist (montelukast) of laaggedoseerd theofylline met gereguleerde afgifte.
- **Stap 4** (verwijzing longarts): Zonodig-medicatie gecombineerd met ≥ 2 onderhoudsmiddelen:
Afhankelijk van medicatie in eerder stappen: middelhoge tot hoge dosering inhalatiecorticosteroid gecombineerd met langwerkende luchtwegverwijder, eventueel ook gecombineerd met een leukotriënenreceptorantagonist of theofylline met gereguleerde afgifte.
- **Stap 5:** Zonodig-medicatie gecombineerd met additionele onderhoudsmiddelen:
Toevoegen van orale glucocorticosteroiden en/of een immunomodulans zoals omalizumab.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Volgens de geregistreerde indicatie en volgens het hierboven besproken behandelingschema wordt omalizumab toegepast in stap 5. In de indicatie is tevens de restrictie aangegeven dat de behandeling met omalizumab alleen moet worden overwogen bij patiënten met allergisch astma en een overtuigend IgE-gemedieerd astma (een positieve huidtest of in vitro reactiviteit tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen).

Een andere therapiemogelijkheid in stap 5 is het toevoegen van orale corticosteroiden (in zo laag mogelijke dosering).⁴ In de praktijk blijkt dat de patiëntengroep waarbij gebruik van omalizumab in aanmerking komt meestal reeds orale corticosteroiden gebruikt of gebruikt heeft. Ook is omalizumab het enige middel met specifieke anti-IgE werking. Voor de bepaling van de therapeutische waarde wordt daarom, net als bij t=0, add-on behandeling met omalizumab vergeleken met best ondersteunende zorg.

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 14 april 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: omalizumab, omalizumab AND astma, omalizumab AND randomized trial, omalizumab AND meta-analyses.

Tabellen 2-4 geven weer welke van de studies, patiëntenregistraties en andere bronnen zijn gebruikt. De studies die meegenomen zijn bij de eerste beoordeling op t=0 zijn genoemd in tabel 2a. In tabel 2b staan de gerandomiseerde studies die na de t=0 beoordeling zijn gepubliceerd. Verder wordt in tabel 2c vier observationele studies beschreven en in tabel 2d de uitkomstenstudie met gegevens uit Nederland.

Vanwege de methodologische beperkingen van observationele studies wegen deze resultaten minder zwaar dan de resultaten van gerandomiseerde klinische onderzoeken bij de bepaling van de therapeutische waarde. In dit herbeoordelingsrapport zullen de gegevens worden afgezet tegen de bepaling van de therapeutische waarde op t=0.

Om een vergelijking te kunnen maken is een samenvatting van de eerste beoordeling gegeven in paragraaf 3 'Therapeutische waarde'.

Tabel 2a. Klinische studies die betrokken waren in de beoordeling op t=0

1^e auteur en jaar van publicatie

Humbert 2005 INNOVATE studie ³	Belangrijkste registratiestudie, dient in dit rapport als vergelijking. Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 28 weken durende studie bij patiënten vanaf 12 jaar met ernstig persisterend allergisch astma die onvoldoende gecontroleerd zijn ondanks behandeling met hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist. Add-on behandeling met omalizumab of placebo.
Ayres 2004, ¹⁴ Vignola 2004, ¹⁵ Busse 2001, ¹⁶ Soler 2001, ¹⁷ Holgate 2004 ¹⁸	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met matig tot ernstig persisterend allergisch astma
Lanier 2003, ¹⁹ Buhl 2002 ²⁰	Vervolgstudies op studie van resp. Busse 2001 en van Soler 2001
Holgate 2001, ²¹ Bousquet 2005 ²²	Meta-analyses

Tabel 2b. Gerandomiseerde studies betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
Niven, 2008 ⁶	Posthoc subgroep analyse van gerandomiseerde, openlabel studie vergeleken met standaard behandeling (B) [ITT]	164	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM (2:1)	1 jaar	o.a. exacerbaties, ADRI's, mini-AQLQ	Ja, post hoc subgroep analyse open-label
Lanier, 2009 ⁷	gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie bij kinderen 6-12 jaar (A2) [ITT]	628	6-12 jaar Matig tot ernstig persisterend allergisch astma en exacerbaties ondanks ICS gebruik, 67% LWBM, IgE 30-1300 IU/l, gem FEV ₁ 86%	Omalizumab vs placebo (2:1) toegevoegd aan ICS (+LWBM) 8 wk run-in vervolgens 24 wk gefixeerde dosis ICS en 28 wk variabele dosis	52 wk	Exacerbaties na 24 en 28 wk, astma symptomen, rescue medicatie en PAQLQ, ernstige exacerbaties, GETE, Veiligheid	-

FEV₁ = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = expiratoire piekflow

ADRI = annual rate of asthma deterioration related incidents

GETE = Global evaluation of treatment effectiveness, mini-AQLQ: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst.

EQ-5D = European quality of life questionnaire 5 dimensions

OCS = orale corticosteroiden

ICS = inhalatiecorticosteroiden, LWBM= Langwerkende luchtwegverwijders

PAQLQ = Pediatrische Astma kwaliteit van leven vragenlijst

Tabel 2c. Observationale studies betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten	interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias	
Brusselle 2009 ⁸ PERSIST studie	Prospectieve observationale openlabel studie met historische controle in <u>België</u> (B) [ITT]	153	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar; IgE ≥ 76 IU/mL; FEV ₁ <80%	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 35% orale corticosteroiden	52 wk	o.a. exacerbaties, GETE, AQLQ, EQ-5D	Ja*
Korn 2009 ⁹	Prospectieve observationale openlabel studie met historische controle in <u>Duitsland</u> (B) [ITT]	280	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar; FEV ₁ <80%; IgE 30 - 700 IU/mL	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 46% orale corticosteroiden	6 mnd	o.a. Astma symptomen, mini AQLQ, exacerbaties, bijwerkingen	Ja*
Molimard 2008 ¹⁰	Prospectieve observationale openlabel studie met historische controle in <u>Frankrijk</u> (B) [ITT]	147	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar; IgE gem. 283,4 IU/mL	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 62% orale corticosteroiden	> 5 mnd	o.a. Verandering in astma symptomen en medicatie, bijwerkingen	Ja*
Cazzole 2010 ¹¹	Prospectieve observationale openlabel studie met historische controle in <u>Italië</u> (B) [ITT]	142	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar; IgE 30-700 IU/mL	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 37% orale corticosteroiden	12 mnd	o.a. Astma symptomen, exacerbaties, GETE vragenlijst bijwerkingen	Ja*

*Kans op bias voor alle studies vanwege observationale open-label karakter, niet gerandomiseerd, historische controle, mogelijke selectie bias.

FEV₁ = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = expiratoire piekflow

GETE = Global evaluation of treatment effectiveness, mini-AQLQ: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst.

EQ-5D = European quality of life questionnaire 5 dimensions

OCS = orale corticosteroiden, ICS = inhalatiecorticosteroiden, LWBM= Langwerkende luchtwegverwijders

Tabel 2d. Uitkomstenonderzoek betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
EXPERIENCE studie (niet gepubliceerde uitkomstenstudie) ¹²	Prospectieve observationale open-label studie met historische controle in <u>verschillende landen waaronder Nederland</u> (B) [ITT]	943	Ongecontroleerde persisterend allergisch astma. Inclusie volgens registratie-tekst	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 28% orale corticosteroiden	8 mnd (interim analyse)	exacerbatie frequentie, GETE, mini-AQLQ; OCS gebruik; eerste hulp- en ziekenhuisbezoeken; veiligheid	Ja*, open-label, niet gerandomiseerd

*Kans op bias vanwege observationale open-label karakter, niet gerandomiseerd, historische controle, mogelijke selectie bias.

FEV₁ = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = expiratoire piekflow

GETE = Global evaluation of treatment effectiveness, mini-AQLQ: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst.

OCS = orale corticosteroiden, ICS = inhalatiecorticosteroiden, LWBM= Langwerkende luchtwegverwijders

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

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Molimard 2010 ²³	Gepoolde analyse van de Duitse en Franse observationele studie die beide al besproken worden in dit rapport.

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de herbeoordeling op t=4

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR omalizumab bij kinderen, 2009 ²⁴	EMA, Londen
Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009 ⁴	Global initiative for asthma (GINA) www.ginasthma.org
Meta-analyses	Rodrigo 2010 ²⁸ , Karpel 2010 ²⁹
NHG standaard astma, 2 ^e herziening 2007 ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
Farmacotherapeutisch rapport omalizumab versie CFH 23-6-06 ²⁵	CVZ

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van omalizumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak en wordt vergeleken met de bepaling van de therapeutische waarde op t=0. In de verschillende paragrafen wordt alleen naar de eerste beoordeling verwezen indien de resultaten of uitkomstmaten afwijken van de gegevens op t=4.

Samenvatting en conclusies van de beoordeling op t=0²⁵

Gunstige effecten

In de eerste beoordeling op t=0 is omalizumab vergeleken met placebo en is geconcludeerd dat omalizumab toegevoegd aan een hoge dosering inhalatiecorticosteroïd gecombineerd met een langwerkende luchtwegverwijder, werkzaam is gebleken bij het verminderen van klinisch significante exacerbaties en andere symptomen bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma en dat toevoegen van omalizumab een duidelijke verbetering van de kwaliteit van leven geeft. Deze effecten waren het meest uitgesproken bij patiënten met een totaal IgE ≥ 76 IE/ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties (conform de registratie).²⁵

Deze conclusie is getrokken op basis van een aantal overwegingen. Hoewel er verschillende placebogecontroleerde studies met omalizumab beschikbaar waren was slechts één studie uitgevoerd bij de geregistreerde indicatie. Om deze reden zijn alleen deze gegevens opgenomen in tabel 5. In deze INNOVATE studie van Humbert 2005 is vanwege een onverwacht verschil in exacerbatiehistorie een posthoc aanpassing uitgevoerd vanwege het effect op de primaire uitkomstparameter (het aantal klinisch significante exacerbaties).¹³ Na deze aanpassing was het verschil in exacerbaties statistisch significant; zonder deze aanpassing niet (zie tabel 5).^{25,26} Hoewel de van tevoren gespecificeerde analyse van deze studie niet leidde tot statistisch significantie, was de EMA van mening dat de uitvoerige totale klinische documentatie van omalizumab de behandeling bij ernstig astma ondersteunt. De waardes kwamen overeen met de resultaten van de meta-analyses.²⁵

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven werd op t=0 gemeten met behulp van de AQLQ vragenlijst. Er werd een statistisch significante verbetering gevonden in de scores voor kwaliteit van leven vanaf de uitgangswaarde voor de met omalizumab behandelde patiënten in vergelijking met de placebo- of controlegroep. De gegevens van de INNOVATE studie staan in tabel 5. Opvallend was dat in alle studies een sterke placebo respons aanwezig was. Door de onderzoekers werd de verbeterde therapietrouw als een van de redenen gegeven.²⁵

Bijwerkingen. Volgens de 1B-tekst op t=0 traden hoofdpijn, reacties op de injectieplaats zoals pijn, jeuk, erytheem, zwelling vaak op en werd geconcludeerd dat omalizumab over het algemeen goed werd verdragen.²⁵

Ervaring. De ervaring met omalizumab was beperkt.

Toepasbaarheid. Bij patiënten met een hoog risico op worminfecties is voorzichtigheid geboden. Gezien de geregistreerde indicatie is de toepasbaarheid reeds beperkt.

Gebruiksgemak. Omalizumab wordt subcutaan in de arm toegediend door een arts of verpleegkundige. Als alternatief kunnen de injecties worden toegediend in de dij.

Eindconclusie therapeutische waarde t=0

Bij de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma heeft omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma met een totaal IgE ≥ 76 IE/ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties.

Tabel 5. Samenvatting t=0 studie: placebo gecontroleerde studie van omalizumab bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, na 28 weken behandeling¹³

	Humbert 2005 (t=0 INNOVATE studie) ¹³ samenvatting eerste beoordeling		
	Placebo (n=210)	Omalizumab (n=209)	frequentieratio p-waarde
Gemiddeld aantal exacerbaties per patiënt na 28 weken	0,92	0,74	0,806; 95% BI [0,600-1,083] p=0,153 n.s.
Na post-hoc analyse	0,91; BI [0,73-1,15]	0,68; BI [0,53-0,87]	0,738; 95% BI [0,552-0,988] -26%; p=0,042
% patiënten zonder ernstige* exacerbaties	73,8%	83,2%	nb
aantal ernstige* exacerbaties per pat. na 28 wk	0,48; BI [0,17-0,35]	0,24; BI [0,17-0,35]	0,499; 95% BI [0,325-0,777] p=0,002
AQLQ vs uitgangswaarde $\geq 0,5$ punten verbetering	47,8%	60,8%	p=0,008
$\geq 1,5$ punten	17,1%	27,5%	p=0,011

nb = Significantie niet bekend
*Bij *ernstige* exacerbaties is er sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden
AQLQ = Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, $\geq 0,5$ =klinisch significante verbetering voor patiënt, $\geq 1,5$ =grote klinische relevante verbetering.
n.s. = niet significant

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten De door de EMA geadviseerde primaire uitkomstmaat bij ernstig astma is de frequentie van astma exacerbaties.²⁷ Een klinisch significante astma exacerbatie is gedefinieerd als een verslechtering van astmasymptomen waarvoor behandeling met systemische corticosteroidtherapie nodig is. Bovendien is de mate van astmacontrole van belang. Secundaire uitkomstparameters zijn symptoomscores, gebruik van corticosteroiden (oraal steroid besparend effect), kwaliteit van leven, en ochtendpiekflow. Bij *ernstige* exacerbaties is er volgens de EMA sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden.²⁷ Exploratieve werkzaamheidsparameters zijn frequentie van ziekenhuisopnames, eerste hulp- of huisartsbezoeken, tijd tot de eerste exacerbatie, longfunctieparameters en beoordeling door de arts en patiënt van de algemene werkzaamheid. Scores voor kwaliteit van leven kunnen gemeten worden met behulp van de Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven AQLQ vragenlijst. Deze vragenlijst is ontworpen om kleine, persoonsgebonden veranderingen gedurende een bepaalde tijdspanne waar te nemen. Een verbetering van $\geq 0,5$ punten ten opzichte van placebo wordt als klinisch significant voor de patiënt gezien en een verbetering van $\geq 1,5$ punten ten opzichte van placebo als een grote klinisch relevante verbetering.²⁵

Evidentie.

Placebogecontroleerde gerandomiseerde studies

In 2008 is een post-hoc analyse van de open-label studie van Ayres 2004 gepubliceerd waarbij patiënten met alleen ernstig persisterend astma en hoge doseringen corticosteroiden beschreven werden, conform de geregistreerde indicatie.^{6,14} De resultaten zijn vermeld in tabel 6. De studie van Lanier 2009⁷ was de basis waarop de registratie bij kinderen van 6-12 jaar met *ernstig* allergisch astma verkregen is in 2009. Echter de kinderen in deze studie hebben *matig* tot ernstig allergisch astma (n=628), wat niet conform de geregistreerde indicatie is. Om een conclusie te kunnen trekken over de effectiviteit van omalizumab bij de geregistreerde indicatie zijn in de EPAR de gegevens gesplitst en gepresenteerd voor kinderen met alleen ernstig persisterend astma (n=235).²⁴ Alleen deze resultaten zijn vermeld in tabel 6. In de EPAR werd

geconcludeerd dat na analyse van deze subgroep de resultaten vergelijkbaar waren met de oorspronkelijke groep patiënten.²⁴

In beide placebogecontroleerde studies werd een significante afname van het aantal exacerbaties gevonden bij behandeling van omalizumab na 52 weken bij patiënten met ernstig allergisch astma.

Tabel 6. Gunstige effecten van omalizumab in placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek in een post hoc subgroep analyse bij ernstig astma en bij kinderen met ernstig allergisch astma (subpopulatie), na 52 weken

	Niven 2008, post-hoc subgroep analyse bij ernstig astma 52 weken			Lanier 2009 studie bij kinderen, subpopulatie bij ernstig astma ^a 52 weken		
	Placebo (n=49)	omalizumab (n=115)	Verschil in %; p vs placebo, RR [95% BI]	Placebo (n=76)	omalizumab (n=159)	Verschil in %; p vs placebo, RR [95% BI]
Aantal klinisch significante exacerbaties* RR [95% BI]	-	-	-	0,63	0,42	-34% p=0,047 0,66 [0,441-0,995]
aantal <i>ernstige</i> ** exacerbaties per patiënt, RR [95% BI]	3,06	1,26	-59% p<0,001 0,41[0,29-0,58]			
Mini-AQLQ vs uitgangswaarde ≥ 0,5 punten	41,7%	76,5%	p<0,001	-	-	-
≥ 1,5 punten	13,9%	45,9%	p<0,001	-	-	-

a = resultaten uit de EPAR

*klin. sign. exacerbaties gedefinieerd als verergering van astmasymptomen waarbij verdubbeling van dosering ICS nodig is en/of behandeling met rescue orale corticosteroiden voor ≥3 dagen.

**ernstige exacerbaties gedefinieerd als de noodzaak voor gebruik orale corticosteroiden en PEF of FEV₁ <60%

RR = relatief risico

FEV₁ = geforceerde expiratoire 1-secondevolume, PEF = expiratoire piekflow

AQLQ = Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, ≥0,5=klinisch significante verbetering voor patiënt, ≥1,5=grote klinische relevante verbetering.

Meta-analyses

De meta-analyses die in de afgelopen 4 jaar gepubliceerd zijn bevatten voornamelijk resultaten van de studies die al besproken zijn op t=0.

In de systematische review van acht placebo gecontroleerde studies van Rodrigo 2010²⁸ (n=3429) werd naast de reeds op t=0 beoordeelde zes placebogecontroleerde studies (referentie 13-18) ook twee nieuwe studies meegenomen, namelijk de in dit rapport besproken populatie van 6-12 jaar (n=576) en een placebogecontroleerde studie in een Aziatische patiëntengroep (n=315). De gevonden risicoreductie voor astma exacerbaties van 0,57 (zie tabel 7) komt overeen met de eerder gevonden risicoreductie in de gepoolde analyse van Bousquet 2005 (0,62; 95% BI 0,56-0,71; p<0,0001).²² De 'number needed to treat for benefit' van astma-exacerbaties was 10 (95% BI 7-13). De studie van Karpel 2010²⁹ is een gepoolde analyse van twee placebogecontroleerde studies en twee vervolgstudies. Deze studies waren al besproken op t=0. Naast het aantal exacerbaties (tabel 7) werd gekeken naar de afname van oraal corticosteroid gebruik ten opzichte van placebo. De reductie van gebruik van orale corticosteroiden was in de omalizumab arm significant groter dan in de placebo arm (420 vs 252 microgram/dag; p<0,001).²⁹

Tabel 7. Gunstige effecten van omalizumab bij patiënten met matig tot ernstig allergisch astma, resultaten van meta-analyses van placebogecontroleerde studies

	Rodrigo 2010 ²⁸ 8 placebogecontroleerde studies (n=3429)			Karpel 2010 ²⁹ 2 placebogecontroleerde studies met de 2 vervolgstudies (n=1071)		
	RR	[95% BI]	p-waarde	RR	[95% BI]	p-waarde
Reductie van astma exacerbaties t.o.v. placebo	0,57	[0,48-0,66]	p=0,0001	0,63	[0,50-0,78]	p<0,001
Stoppen van gebruik van orale corticosteroiden	1,80	[1,42-2,28]	p=0,00001	-	-	-
Reductie van gebruik van orale corticosteroiden voor acute exacerbaties	-	-	-	0,56	[0,41-0,76]	p<0,001

RR = relatief risico

Observationele studies van België, Duitsland, Frankrijk en Italië⁸⁻¹¹

In de vier observationele studies en in de EXPERIENCE studie is als vergelijkende groep een historische controle gebruikt, waarbij de behandelend arts bij aanvang van de studie voor elke patiënt in de studie een vragenlijst invulde over de astma gerelateerde uitkomstmaten in de afgelopen 12 maanden. In de observationele studies waren geen strikte in- en exclusiecriteria, maar de patiënten werden ingesloten volgens de geregistreerde indicatie van de EMA (zie pagina 1) en de internationale GINA-richtlijnen.⁴ De dosering van omalizumab werd gegeven conform de toedieningsschema's uit de 1B-tekst. Het effect van de behandeling van omalizumab werd bekeken in de dagelijkse praktijk. In alle vijf de observationele studies naar de dagelijkse praktijk in verschillende landen werd een afname in aantal ernstige exacerbaties gevonden (62-82%) en een toename van patiënten zonder ernstige exacerbaties na behandeling met omalizumab (tabel 8). De verschillen in percentages tussen de studies kan verklaard worden door onder andere de verschillen in de dagelijkse praktijk in de verschillende landen, de verschillende duur van de studies en de verschillende dosering. In de studie in Frankrijk (Molimard 2007)¹⁰ werd bij 31,3% van de patiënten de dosering niet volgens het voorgeschreven schema gegeven (13 patiënten kregen een overdosis en 33 een onderdosis), terwijl in de studie in Italië het behandelingschema strikt werd gevolgd.¹¹ In de studie van Duitsland werd 14,9% niet volgens het doseringsschema behandeld.⁹

Ook werd er in de studies verbetering in kwaliteit van leven gevonden.^{8,9}

Vergelijking met Nederlandse gegevens. In tabel 8 zijn de Nederlandse gegevens van de EXPERIENCE studie toegevoegd ter vergelijking met de andere landen en met de totale groep in de EXPERIENCE studie. Wat opvalt, is dat in Nederland 12 maanden voor de studie (historische gegevens) de patiënten relatief weinig ernstige exacerbaties hebben gehad (0,9 per pat./per jaar) en relatief veel patiënten zonder ernstige exacerbaties (51,4%). Deze gegevens suggereren dat patiënten bij aanvang in de Nederlandse studie beter onder controle waren dan in de studies in de andere landen (tabel 8).

Tabel 8. Gunstige effecten van omalizumab in observationeel onderzoek in België, Duitsland, Frankrijk, Italië en Nederland (EXPERIENCE studie) bij patiënten met ernstig allergisch astma, na resp. 5 tot 12 maanden behandeling

	Bruselle 2009, België, ⁸ 52 wk		Korn 2009, Duitsland ⁹ 6 mnd		Molimard 2007 Frankrijk ¹⁰ >5mnd		Cazzole 2010 Italië ¹¹ 12 mnd		EXPERIENCE Nederland ¹² 8 mnd		EXPERIENCE gehele studie ¹² 8 mnd	
	historie	omalizumab	historie	omalizumab	historie	omalizumab	historie	omalizumab	historie	omalizumab	historie	omalizumab
N ^a	n=153	n=130	n=280	n=241	n=75	n=74	n=139	n=93	n=144	n=120	n=806	n=719
aantal ernstige ^b exacerbaties per pat/jaar ±SD	2,73	0,95	4,5 ±7,5	0,3* ±0,8	6,0	2,3	4,87 ±4,00	1 ±1,29	0,9 ±1,66	0,2 ±0,63	2,1 ±2,63	0,1 ±0,37
Verschil %	-66,5%		-82,0%		-62%		-78%		≈ -78% ^c		≈ -95% ^c	
% patiënten zonder ernstige ^b exacerbaties	1,9%	65,6%*	10,0%	81,7%	10,7%	36,5%	11,5%	81,7%	51,4%	85,8%	31,6%	90,3%
% verbetering AQLQ ^d vs uitgangswaarde ≥ 0,5 punten	-	84,4%*	-	-	-	-	-	-	-	65,5% ^e	-	70,8%
≥ 1,5 punten	-	53,3%	-	-	-	-	-	-	-	32,7%	-	38,7%
Mini-AQLQ toename in punten, ±SD	-	-	2,9	4,5 ±1,2	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,79 ±1,13**		1,6*									
Verlaging of stoppen OCS gebruik;%pat	-		-		-48,1%		-71%		-		-	

a (n=) door het observationele karakter van de studies is niet alle informatie van alle patiënten beschikbaar

b bij *ernstige* exacerbaties is er sprake van de noodzaak van systemische corticosteroiden of een ziekenhuisopname of eerste hulp bezoek. Bij de EXPERIENCE studie is de definitie: Bij *ernstige* exacerbaties is er sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden

c ≈78% en ≈95% zijn zelf berekend uit de bovenstaande gegevens

d De *mini*-AQLQ is gebruikt in Korn 2009 en de EXPERIENCE studie

AQLQ = Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, ≥0,5=klinisch significante verbetering, ≥1,5=grote klinische relevante verbetering.

e *mini*-AQLQ voor Nederland: n = 89 bij uitgangswaarde, op tijdstip 8 maanden hebben 55 (n = 55) patiënten de *mini*-AQLQ vragenlijst ingevuld.

±SD = standaarddeviatie

OCS = orale corticosteroiden

*p<0,001, **p<0,01 overige waarde geen p-waarde bekend

Uitkomstenstudie (EXPERIENCE studie; tabel 8; statistiek nog niet uitgevoerd)¹²

De door de fabrikant opgezette uitkomstenstudie is uitgevoerd in de volgende landen: Argentinië, Bulgarije, Canada, Cyprus, Tsjechië, Hongarije, Portugal, Rusland, Slowakije, Slovenië, Spanje, Taiwan en Nederland. De duur van de studie is 2 jaar. Op dit moment zijn alleen gegevens bekend van een interim-analyse na 8 maanden behandeling met omalizumab. De laatste geïncludeerde patiënten hebben nog niet de volledige studie doorlopen en er is nog geen statistiek uitgevoerd. Vergelijken wordt met dezelfde patiënten in de periode van 12 maanden voor de start van de behandeling met omalizumab. In tabel 8 is het aantal ernstige exacerbaties en de kwaliteit van leven vragenlijst (AQLQ) weergegeven van beide meetmomenten voor zowel alle geïncludeerde patiënten als alleen de patiënten uit Nederland.

In tabel 8 staat het aantal ernstige exacerbaties voor de EXPERIENCE studie vermeld. Er zijn ook gegevens bekend van het totaal aantal exacerbaties (dus niet alleen de ernstige exacerbaties): Het gemiddeld totaal aantal exacerbaties per patiënt was 12 maanden voor de behandeling met omalizumab 4,8 (±5,26). Na 8 maanden behandeling was het aantal exacerbaties per patiënt lager: 0,4 (±0,73). Voor de Nederlandse patiënten waren deze gegevens resp. 2,5 (±3,27) en 0,4 (±0,81). Het percentage patiënten met geen enkele astma exacerbatie was binnen 12 maanden voor behandeling 6,9% en op maand 8 was het aantal patiënten zonder exacerbaties 72,3%. Voor

Nederland waren deze waarden als volgt: in de 12 maanden voor de behandeling: 18,1% en na behandeling op maand 8: 65,8%. In tabel 8 staan alleen de percentages patiënten zonder *ernstige* exacerbaties vermeld.

In de tabel staan de gegevens van de mini-AQLQ gegeven. Van de EXPERIENCE studie zijn ook de gegevens van de totale AQLQ lijst beschikbaar (n=124). AQLQ vs uitgangswaarde, $\geq 0,5$ punten verbetering: 58,2%, $\geq 1,5$ punten verbetering 34,3%. Vijf Nederlandse patiënten hadden aan deze totale AQLQ vragenlijst deelgenomen en van slechts twee patiënten zijn gegevens van maand 8 beschikbaar.¹²

Discussie.

Placebogecontroleerde studies. Bij de eerste beoordeling is in de oorspronkelijke studie van Ayres 2004 een statistisch significant verschil in exacerbaties gevonden: 'Het geannualiseerde gemiddelde aantal exacerbaties per patiënt was met omalizumab significant verminderd: 1.12 tegen 2.86 per patiëntjaar; $p < 0.001$ '. In de post-hoc analyse van deze studie is bij de patiënten met alleen ernstige persisterend astma eveneens een statistisch significant verschil gevonden (Niven 2008). De studie bij kinderen bevestigt dat een afname in onder andere exacerbaties ook bij kinderen gevonden wordt.

Meta-analyses De twee meta-analyses vertonen een significante reductie van astma exacerbaties en afname in oraal corticosteroid gebruik. De resultaten van deze twee studies komen overeen, echter de twee basis studies in de meta-analyse van Karpel 2010 zijn ook opgenomen in de studie van Rodrigo 2010.

Observationele studies

De besproken studies in deze paragraaf zijn observationele open-label studies en niet gerandomiseerde vergelijkende studies. De ingesloten patiënten voldeden aan de kenmerken zoals aangegeven in de geregistreerde indicatie. In de studie van Brusselle en Molimard werden 100% van de patiënten behandeld met Inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende luchtwegverwijders (LWBM). In de studie van Cazzole hadden 140 van de 142 naast ICS ook een LWBM. In de studie van Korn kreeg 59,3% de combinatie ICS en LWBM, maar werden patiënten ook behandeld met leukotriënenreceptor-antagonisten (48,6%) of theofylline (43,6%) en voldeed 96,8% aan de criteria voor ernstig allergisch astma.

Er is een aantal beperkingen aan deze studies waardoor het moeilijk is om conclusies over de effectiviteit van omalizumab te trekken, onder andere:

- De vergelijkende gegevens van 12 maanden voor de studie werden retrospectief verzameld van dezelfde patiënten (op de startdatum van de studie werd 12 maanden teruggekeken), waardoor bias geïnduceerd kan worden. Het is daardoor niet duidelijk in welke mate de gegevens compleet zijn.
- Het ontbreken van een placebo-arm en randomisatie zijn beperkingen bij deze observationele studies. Er zijn dus geen gegevens over het natuurlijk beloop van deze ziekte indien de patiënten niet behandeld werden met omalizumab. Hierdoor kan geen onderscheid gemaakt worden tussen het farmacologisch effect en het ziekte effect in deze studies.
- De therapietrouw kan beter zijn doordat de patiënten frequenter de artsen bezochten. Ook kan de therapietrouw verhoogd zijn doordat de patiënten naar de kliniek moesten komen voor de injecties omalizumab.
- Er spelen verschillende vormen van bias een rol bij observationele studies, waaronder selectie bias doordat de patiënten geselecteerd werden door de keuze van de arts en niet door strikte in- en exclusiecriteria. Hierdoor kan het zijn dat ziekere patiënten eerder werden ingesloten. In de studie van Brusselle werd bijvoorbeeld aangegeven dat de kwaliteit van leven bij aanvang van de studie slechter was dan in de placebogecontroleerde registratiestudie (INNOVATE studie). Doordat er meer winst te behalen was bij de ziekere patiënten werd waarschijnlijk een hoger dan verwachte effectiviteit in kwaliteit van leven gevonden.⁸

Over het algemeen bevestigen deze studies het gunstige effect van omalizumab in patiënten met ernstig persisterend allergisch astma dat gevonden is in de placebogecontroleerde studies (INNOVATE). Dit wordt bevestigd in de vier verschillende gepubliceerde observationele studies en in de discussie van het artikel van Cazzole 2010 waar deze vier studies met elkaar vergeleken worden.⁸⁻¹¹

Uitkomstenstudie (EXPERIENCE)

In de uitkomstenstudie werden eveneens patiënten geïncludeerd volgens de geregistreerde indicatie. 82,5% van de patiënten gebruikten ICS/LWBM als combinatiepreparaat. ICS monotherapie

werd door 26,5% van de patiënten gebruikt en LWBM monotherapie 16,6%. Uit de uitkomstenstudie kwam eveneens naar voren dat omalizumab behandeling verbetering gaf in ernstige exacerbaties en kwaliteit van leven. Echter voor deze studie gelden dezelfde beperkingen als besproken voor de observationele studies. Bovendien is de uitkomstenstudie niet gepubliceerd, is er geen statistiek uitgevoerd en betrof het een interim analyse.

Bij de Nederlandse patiënten in de uitkomstenstudie lijkt het aantal ernstige exacerbaties bij aanvang van de studie lager dan in de andere landen. Dit zou kunnen betekenen dat de Nederlandse patiënten bij aanvang van de studie minder ernstige astma hadden of beter onder controle waren dan in de andere landen. Volgens de gegevens van de fabrikant gebruikten meer dan 60% van de Nederlandse patiënten een vaste combinatie inhalatiecorticosteroid (ICS) plus langwerkende luchtwegverwijder (LWBM) en meer dan 30% ICS en LWBM apart.¹²

Conclusie. Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, verschillende observationele studies en het uitkomstenonderzoek wijzen op een afname van het aantal exacerbaties, een afname van oraal corticosteroid gebruik en een verbetering van de kwaliteit van leven in patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die behandeld zijn met omalizumab toegevoegd aan hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhalede langwerkende bèta-2-agonist.

3b Ongunstige effecten

Tabel 9. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies, waarin patiënten zijn behandeld met omalizumab

	Omalizumab	Omalizumab bij kinderen 6-12 jaar
Meest frequent	Hoofdpijn, reacties op de injectieplaats zoals zwelling, erytheem, pijn en jeuk.	Hoofdpijn, koorts, pijn in bovenbuik
ernstig	Anafylactische reactie	

Evidentie. De gemelde bijwerkingen die volgens de meest recente 1B-tekst van omalizumab ‘vaak’ voorkomen zijn niet verschillend ten opzichte van de 1B-tekst van de eerste beoordeling.²⁵ Anafylactische reacties kwamen ‘zelden’ voor volgens de 1B-tekst bij de EMA-registratie van omalizumab.²⁶ Echter in de huidige 1B-tekst wordt gemeld dat deze ernstige bijwerking ‘soms’ voorkomt. Dezelfde percentages van anafylactische reacties zijn ook gemeld bij andere monoklonale antilichamen.² Deze type I lokale of systemische allergische reacties kunnen zich ook manifesteren na langdurige probleemloze behandeling. De meeste reacties treden op binnen 2 uur, maar ook 2–24 uur na een injectie omalizumab.

In de klinische studie bij kinderen kwamen de frequenties van bijwerkingen grotendeels overeen tussen de omalizumab en placebo behandelde patiënten.^{7,24}

In een overzichtartikel van Corren 2009³⁰ werd een gepoolde analyse uitgevoerd van de veiligheidsgegevens van omalizumab uit meerdere klinische studies die 28 weken tot een jaar duurden en waarbij meer dan 7500 patiënten waren betrokken. Bovendien werd in dit artikel een studie geanalyseerd van patiënten met ernstig allergisch astma die gedurende 4 jaar gevolgd werden (n=118 na 104 weken) en werden post marketing gegevens geanalyseerd van naar schatting 57.000 patiënten. In de vier jaar durende studie was de incidentie van anafylactische reacties 0,14% tegenover een frequentie van 0,07% bij de controlegroepen. De frequentie van anafylactische reacties die volgde uit de postmarketing analyse was 0,2%.³⁰ In het artikel van Corren 2009 werd uit de gegevens geconcludeerd dat omalizumab een gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel heeft.

Observationele studies en uitkomstenstudie

In de Italiaanse observationele studie van Cazzola 2010 stopte 12 van de 142 patiënten met de studie (8,5%). Dit komt overeen met de Belgische studie van Brusselle 2009 (n=19, 12%), terwijl in de Franse- (n=45, 30,6%) en Duitse observationele studie (n=91, 32,5%) bijna een derde van de patiënten stopte met de behandeling. In de Duitse studie stopte 47 patiënten na 4 maanden behandeling (16,8%) en 44 patiënten na 6 maanden (18,3%). De voornaamste reden voor stoppen van de therapie was vanwege onvoldoende effect. De oorzaak van deze redelijk hoge percentages kan zijn dat volgens de Europese registratie patiënten ongeveer 16 weken na starten van de behandeling met omalizumab dienen te worden gecontroleerd om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen voordat volgende injecties worden toegediend.

Het aantal patiënten met tenminste één gemelde bijwerking was in de Italiaanse, Franse, Duitse en Belgische studies respectievelijk: 6,7% (n=9), 26,5% (n=39), 35,7% (n=100) en 55,6% (n=89). De bijwerkingen die gemeld werden kwamen overeen met de bijwerkingen beschreven in de

1B-tekst.⁸⁻¹¹

In de EXPERIENCE studie stopte 53 (36,8%) van de 144 Nederlandse patiënten met de behandeling. De redenen waren onder andere: 5 patiënten vanwege geen respons na 16 weken, 7 patiënten vanwege bijwerkingen en 35 patiënten om andere redenen (geen waarneembare verbetering, doel gehaald, te zwaar of door zwangerschap).

In de EXPERIENCE studie werd geconcludeerd dat uit de gegevens van de interim-analyse geen nieuwe bijwerkingen naar voren kwamen dan beschreven in de 1B-tekst. In de totale populatie werden 94 ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij 41 patiënten (4,7%). Eén patiënt (0,1%) ontwikkelde een anafylactische reactie. In de Nederlandse populatie werden bij 13 (8,8%) patiënten ernstige bijwerkingen gemeld. 'Niet-ernstige' bijwerkingen werden niet onderzocht in deze studie.¹²

Conclusie. Omalizumab wordt over het algemeen goed verdragen. Anafylactische reacties komen in minder dan 1% van de patiënten behandeld met omalizumab voor.

3c1 Ervaring

Tabel 10. Ervaring met omalizumab*

	Omalizumab
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	[2005]
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Volgens de fabrikant zijn meer dan 5.300 patiënten in klinische studies behandeld met omalizumab en is de cumulatieve blootstelling aan omalizumab sinds het op de markt beschikbaar is ≥ 230.000 patiëntjaren.

Conclusie. De ervaring met omalizumab is inmiddels voldoende.

3c2 Toepasbaarheid

Alleen de verschillen in toepasbaarheid tussen de eerste beoordeling (t=0) en t=4 worden besproken.

Specifieke groepen: Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab bij patiënten ouder dan 65 jaar. In een gepoolde analyse van vijf placebo gecontroleerde studies (n=2236) werd de subgroep van patiënten ouder dan 50 jaar onderzocht (n=601).³¹ In deze studie was, ondanks de ernstigere astma in de subgroep van ≥50 jaar, de reactie op de behandeling, het percentage omalizumab gerelateerde bijwerkingen en het percentage patiënten dat stopte met de behandeling vergelijkbaar met de totale populatie.³¹

Voor kinderen van 6-12 jaar is omalizumab inmiddels geregistreerd. Omalizumab is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Overig: Serumziekte en serumziekte-achtige reacties, wat vertraagde allergische type III reacties zijn, zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met monoklonale antilichamen waaronder omalizumab.

Het effect van omalizumab is pas aangetoond na tenminste 12-16 weken behandeling. Na 16 weken dient de behandeling beoordeeld te worden alvorens te vervolgen met de injectie.

Conclusie. Omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 11. Gebruiksgemak van omalizumab

toedieningswijze	subcutaan
toedieningsfrequentie	1-4 injecties elke 2 of 4 weken

De geschikte dosis en doseringsfrequentie van omalizumab wordt bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE, die wordt gemeten vóór aanvang van de behandeling, en het lichaamsgewicht.

Omalizumab wordt subcutaan in de arm toegediend. Als alternatief kunnen de injecties worden toegediend in de dij. Toediening is voorbehouden aan een arts of verpleegkundige, aangezien er beperkte ervaring is met zelftoediening. Vanaf februari 2011 is de voorgevulde injectiespuit beschikbaar en heeft dit de injectieflacon, volgens de fabrikant, volledig vervangen.

Conclusie. Omalizumab wordt subcutaan in de arm toegediend elke 2 of 4 weken.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, observationele studies en het uitkomstenonderzoek ondersteunen de conclusie van de eerste beoordeling (op t=0) dat omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde heeft bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma een verminderde longfunctie en een historie van ernstige exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroïden plus een geïnhalede langwerkende bèta-2-agonist. Sinds de eerste beoordeling op t=0 zijn er geen nieuwe bijwerkingen naar voren gekomen dan beschreven in de 1B-tekst en omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar.

Tabel 12. Beoordeling van omalizumab voor ernstig allergisch astma op t=0 en t=4

	omalizumab op t=0 vs omalizumab op t=4
Gunstige effecten t.o.v. placebo/historie	≈
Ongunstige effecten t.o.v. placebo/historie	≈
Ervaring	< ^a
Toepasbaarheid	< ^b
Gebruiksgemak	≈
Therapeutische waarde	=

<a: ervaring met omalizumab op t=0 is beperkt, op t=4 voldoende

<b: op t=4 is omalizumab ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar

≈: komt overeen met

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Omalizumab is per 1 januari 2006 geplaatst op de beleidsregel dure geneesmiddelen op basis van de door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) vastgestelde therapeutische meerwaarde en een toename in de kwaliteit van leven, bij patiënten van 12 jaar en ouder met IgE gemedieerde allergisch astma, dat ondanks maximale therapie slecht onder controle te brengen is en gepaard gaat met een verminderde longfunctie en meerdere gedocumenteerde ernstige astma exacerbaties. Inmiddels, is met behulp van de EXPERIENCE patiënt registry en enkele sinds 2005 peer reviewed gepubliceerde ‘real life’ studies, aangetoond dat de op t=0 aanwezige therapeutische meerwaarde ook in de praktijk ruimschoots aanwezig is.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, verschillende observationele studies en het uitkomstenonderzoek die sinds de eerste beoordeling (t=0) beschikbaar zijn gekomen, ondersteunen de conclusie van de eerste beoordeling dat bij de behandeling van ernstig persisterend astma omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde heeft bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties.

5. Literatuur

1. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (2e herziening). Huisarts Wet 2007;50(11):537-51.
2. Farmacotherapeutisch Kompas 2011 <http://www.fk.cvz.nl/>
3. Gommer AM, Poos MJJC. Cijfers astma (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010 In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 17 mei 2010.
4. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009. www.ginasthma.org
5. Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonse GJ. Disability weights for diseases. A modified protocol and results for a Western European Region. On behalf of the Dutch Disability Weights Group. Eur J Public Health, 2000; 10: 24-30.
6. Niven, R., et al., Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. Respir Med, 2008. 102(10): p. 1371-8.
7. Lanier, B., et al., Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. J Allergy Clin Immunol, 2009. 124(6): p. 1210-6.
8. Brusselle, G., et al., "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. Respir Med, 2009. 103(11): p. 1633-42.
9. Korn, S., et al., Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. Respir Med, 2009. 103(11): p. 1725-31.
10. Molimard, M., et al., Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. Respir Med, 2008. 102(1): p. 71-6.
11. Cazzola, M., et al., Italian real-life Experience of omalizumab. Respir Med, 2010. 104(10): p. 1410-6.
12. Peachy, G., J. Thirwell, and J. Pearson, International registry of real-world outcomes for asthma patients treated with Xolair®. Second global interim analysis. 2011.
13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005; 60: 309-16.
14. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004; 59: 701-8
15. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis. SOLAR. Allergy 2004; 59:709-17.
16. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 184-90.
17. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J. 2001; 18: 254-61 Erratum in: Eur Respir J 2001; 18: 739-40.
18. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004; 34: 632-8.
19. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 154-9.
20. Buhl R, Soler M, Matz J, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. Eur Respir J 2002; 20: 73-8.
21. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. Curr Med Res Opin 2001; 17: 233-40.
22. Bousquet, J., et al., The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy, 2005. 60(3): p. 302-8.
23. Molimard, M., et al., Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. Respir Med, 2010. 104(9): p. 1381-5.
24. EPAR omalizumab bij kinderen, 2009, EMA Londen
25. Farmacotherapeutisch rapport omalizumab versie CFH 23-6-06, CVZ
26. EPAR omalizumab 2005, EMA Londen
27. CHMP note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma. EMA 2002. (and concept paper on the need for revision of the CHMP note for note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma, 2009)
28. Rodrigo JG, Neffen H and Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous systematic review children and adults with asthma: a therapy to corticosteroids for omalizumab versus placebo as add on. Chest 2010.

29. Karpel J, Massanari M, Geba GP et al. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. 105(6) p. 465-470.
30. Corren, J., et al., Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(6): p. 788-97
31. Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. *J. Asthma*. 2008 Apr; 45(3):173-81

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

CFH advies

De aanvullende behandeling met omalizumab komt alleen in aanmerking voor patiënten vanaf 6 jaar met IgE-gemedieerd ernstig persisterend astma, met een totaal IgE > 76 IE/ml vóór aanvang van de behandeling en een verminderde longfunctie (definitie bij volwassenen $FEV_1 < 80\%$;) en die behandeld worden met hoge dosis inhalatiecorticosteroïden plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist. Het toevoegen van omalizumab aan deze behandeling geeft een significante afname van het aantal exacerbaties, een significante afname van oraal corticosteroïd gebruik en een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties (≥ 2 binnen een jaar of ≥ 3 binnen 2 jaar).

Na 16 weken dient het effect van omalizumab te worden beoordeeld.

Bij kinderen en jongeren van 6-18 jaar gebeurt indicatiestelling door een kinderarts-pulmonoloog met ruime ervaring in het behandelen van moeilijk behandelbaar of therapieresistent astma, op basis van de richtlijn Moeilijk Behandelbaar Astma (NVK-SKL richtlijn astma)

<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen.aspx>

Feitelijk kostenbeslag rapport omalizumab (Xolair®) voor de indicatie ernstig persisterend allergisch astma

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de werkelijke kosten van omalizumab (Xolair®) voor de behandeling van patiënten met ernstig persisterend allergisch astma. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kosten criterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waarde bepaling, het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse de basis voor het besluit over continuering van opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moest worden opgenomen.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de continuering van opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Omalizumab is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en (sinds juli 2009) kinderen (6 tot 12 jaar).

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)¹

Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero- allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1 < 80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Kinderen (6 tot 12 jaar)¹

Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero- allergeen en overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta- 2-agonist.

Beleidsregel Dure Geneesmiddelen

Omalizumab is voor de indicatie ernstig persisterend allergisch astma bij volwassenen en adolescenten met terugwerkende kracht opgenomen in de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen vanaf 1 januari 2006 (80% vergoeding). Sinds juli 2009 is de indicatie uitgebreid voor kinderen van 6 tot 12 jaar. De therapeutische meerwaarde van omalizumab is op t=0 vastgesteld als aanvullende behandeling in stap 4 bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma met een totaal IgE \geq 76 IE/ ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma- exacerbaties.²

2.2 Aantal patiënten

Aantal patiënten met ernstig persisterend allergisch astma die behandeld worden met omalizumab op basis van t=0 schattingen en gepubliceerde bronnen:

Voor een bepaling van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld kan gebruik worden gemaakt van gepubliceerde bronnen. In tabel 1 staat de schatting van het aantal astma patiënten weergegeven. Het aantal Nederlandse astma patiënten werd in 2006 geschat op 519.000.³ Eind 2007 wordt het aantal Nederlandse astma patiënten geschat op 541.900.⁴

Tabel 1 Aantal astma patiënten die omalizumab gebruiken op basis van gepubliceerde bronnen

	T=0 (2006)	T=3 (2009)	Bron:
Aantal astma patiënten Nederland	519.000	541.900*	RIVM, Nationaal Kompas ^{3,4}
% patiënten op basis van leeftijd binnen registratie omalizumab	85%	94%	RIVM en aanname
Aantal astma patiënten op basis van leeftijd binnen registratie omalizumab	441.150	511.012	
% patiënten met ernstig astma	5%	5%	schatting van de American Thoracic Society (ATS) ⁶
Aantal patiënten met ernstige astma	22.058	25.551	
% patiënten met allergisch astma	50%	50%	GINA richtlijnen ⁷
Aantal patiënten met ernstig allergisch astma	11.029	12.775	
% patiënten met IgE waarde ≥ 76 IE/ml	52%-72%	52%-77%	T=0 CFH rapport ² en aanname
Aantal patiënten met IgE waarde ≥ 76 IE/ml	5.740- 7.940	6.643- 9.837	
% patiënten die ondanks optimale therapie niet te controleren zijn	18%	18%	Pharmo onderzoek ⁸
Aantal patiënten met ernstig allergisch astma die voor behandeling met omalizumab in aanmerking komen	1.030- 1.430	1.195- 1.770	

* NB, dit is eigenlijk het aantal patiënten in 2007; recentere schattingen zijn niet beschikbaar

Het aantal astma patiënten binnen de geïndiceerde leeftijd is gebaseerd op de puntprevalentie van astma naar leeftijd en geslacht op 1 januari 2007 uit de gegevens van het RIVM. Hieruit blijkt dat 4,3% van het totaal aantal astmapatiënten zich bevindt in de leeftijdscategorie van 0-4 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de leeftijdscategorie van 0 - 6 jaar. Er is daarom van uitgegaan dat de verdeling van ernstig allergische astma/ astma in de groep 0 - 6 vergelijkbaar is met die in de categorie 0-4 jaar, dus dat er 1,5 keer zoveel patiënten voorkomen in de groep 0-6 als in de groep 0-4. Het aantal patiënten ouder dan 6 jaar is dan $100\% - 6,45\% = 93,55\%$ (~94% Tabel 1). Dit resulteert in 511.012 astma patiënten die binnen de leeftijdsgrenzen van de omalizumab indicatie vallen. In overeenstemming met de kostenprognose van $t=0$ ⁵ wordt op $t=3$ uitgegaan van een percentage van 5% voor de mensen met astma die een ernstige vorm hebben.⁶ Hoeveel van deze mensen een allergische vorm van astma hebben is niet precies bekend en heeft na een zoekactie door de aanvrager ook geen nieuwe informatie opgeleverd. Er wordt daarom een schatting van 50% gebruikt gebaseerd op de GINA guidelines.⁷ Het geschatte percentage patiënten met een geschikt totaal IgE uit het $t=0$ dossier werd met 5% naar boven bijgesteld omdat de doseringstabel is uitgebreid van een maximale IgE aanvangswaarde van 700 IE/ ml naar 1500 IE/ ml tussen $t=0$ en $t=4$. Op basis van gegevens uit Pharmo onderzoek werd op $t=0$ door de CFH aangenomen dat 82% van de patiënten met ernstige allergisch astma en een voldoende hoge IgE-spiegel afdoende behandeld kunnen worden met bestaande medicatie.⁸ Dat betekent dus dat 18% van de patiënten ondanks optimale behandeling niet onder controle is. Als dus dezelfde schattingsmethode als op $t=0$ wordt toegepast met correctie van meer recente RIVM-data, zal het aantal voor omalizumab in aanmerking komende patiënten op 1.195 tot 1.770 uitkomen op $t=3$.

Aantal patiënten met ernstig persisterend allergisch astma dat behandeld wordt met omalizumab op basis van werkelijke verkoopgegevens:

Naast bovenstaande schatting heeft de aanvrager een schatting gemaakt van het werkelijk aantal ernstig persisterend allergisch astma patiënten dat gedurende t=4 omalizumab heeft gebruikt:

- In het vierde kwartaal van 2010 zijn er in totaal 7005 vials verkocht.⁹
- Hieruit volgt dat in het vierde kwartaal van 2010 gemiddeld 2335 vials per maand zijn verkocht (7005/3).
- Er kan uitgegaan worden van een gemiddeld verbruik van 3,17 vials per patiënt per maand (476 mg/ 4wk, 1 flacon bevat 150 mg omalizumab).¹⁰
- Hieruit volgt dat in december 2010 **736 patiënten** met omalizumab behandeld werden (2335/3,17).

Het aantal patiënten van 736 is dus een indicatie voor het aantal patiënten dat gemiddeld in het 4e kwartaal van 2010 met omalizumab behandeld werd. Het betrof hier zowel patiënten die al langere tijd omalizumab (chronisch) gebruiken als die in deze periode gestart zijn met de omalizumab behandeling. Een deel van deze laatste groep (ongeveer 40%) zal uiteindelijk tot de groep non-responders behoren, maar er zullen ook nieuwe patiënten instromen.

Volgens de beroepsgroep Nederlandse Vereniging van Artsen voor longziekten en Tuberculose (NVALT) komt het aantal van 736 patiënten goed overeen met de werkelijkheid. Het aantal behandelde patiënten op t=4 blijft daarmee achter op het door de aanvrager geschatte patiënten op t=0.

Dosering en duur van het gebruik

Omalizumab is bedoeld als een langetermijnbehandeling. Het moet op zijn minst 12 tot 16 weken gebruikt worden voordat vastgesteld kan worden of het doeltreffend is. 16 weken na start met omalizumab worden patiënten gecontroleerd door een arts en wordt bekeken of er een duidelijke verbetering in de totale astma controle te zien is. Als dat het geval is dan kan de behandeling worden voortgezet. Uit het uitkomstenonderzoek (EXPERIENCE studie)⁸ bleek dat 54,9% als responder en 36,8% als non responder kon worden aangemerkt. Van 8,3% ontbraken de data.

2.3 Kosten

De gemiddelde A.I.P. prijs van een omalizumab flacon van 150 mg is € 389. De gemiddelde kosten per responderende patiënt worden geschat op **€16.047** (tabel 2).

Tabel 2 Schatting jaarlijkse geneesmiddelenkosten omalizumab per patiënt

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per omalizumab flacon	€ 389		Z-Index ¹¹
Aantal mg omalizumab per flacon	150,00	mg	Z-Index ¹¹
Geneesmiddelenkosten per mg	€ 2,59		€ 389/ 150 mg
Gemiddelde dosering per patiënt per 4 weken:	476	mg	Uitkomstenonderzoek ¹⁰
Gemiddelde kosten per responder per jaar	€ 16.047		€ 2,59 * 476 mg * 13 (frequentie)
Gemiddelde kosten per niet-responder	€ 4.938		€ 2,59 * 476 mg * 4

3. Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van de omzetgegevens omalizumab op basis van de groothandel inkooprijzen (tabel 3).

Volgens de aanvrager komt off label gebruik van omalizumab vrijwel niet voor. Zij baseren zich hierbij op hun uitkomstenonderzoek. Omdat omalizumab slechts voor een indicatie geregistreerd staat en off label use dus waarschijnlijk niet voorkomt volstaat voor het feitelijk kostenbeslag een overzicht van de omzetgegevens zoals weergegeven in tabel 3. De data is echter niet verifieerbaar omdat de referentie niet is bijgevoegd; de schattingen komen echter overeen met de schattingen op basis van de NZa gegevens (zie tabel 3).

Tabel 3 Omzetgegevens omalizumab

Periode	Jaar	Omzet * €1.000*	Nacalculatie netto inkoopkosten NZa
t=0	2006	704	500
t=1	2007	3.406	3.400
t=2	2008	5.262	5.400
t=3	2009	7.003	7.600
t=4	2010	9.004	nog niet bekend

* Bron: Farminform omzetgegevens: januari 2006 t/m december 2010

In 2009 zou de omalizumab omzet voor ernstig persistent allergisch astma dan gelijk zijn aan een bedrag tussen de **€7 en €7,6 miljoen**. Het kostenbeslag voldoet daarmee aan het kostencriterium van €2,5 miljoen.

4. Referenties

1. SmPC, Xolair, Novartis, Editor. 2010.
2. CFH rapport 26033562 versie CFH 23-05- 26 omalizumab (Xolair®): Farmacotherapeutisch rapport
3. Smit HA (RIVM), Boezen HM (UMCG), Poos MJJC (RIVM). Hoe vaak komt astma voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Ademhalingswegen\ Astma, 10 maart 2006.
4. RIVM. Astma: Omvang van het probleem, Cijfers astma (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. Nationaal-Kompas 2010 [cited 2010; Available from: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/astma/cijfers-astma-prevalentie-incidentie-en-sterfte-uit-de-vtv-2010/>. Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Nationaal Kompas Volksgezondheid. Inflammatoire darmziekten. URL: www.nationaalkompas.nl Geraadpleegd op 20 februari 2011 .
5. CFH rapport 26037242 versie 1. omalizumab (Xolair®): Kostenprognose
6. American Thoracic Society (ATS): Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(6):2341-2351.
7. GINA. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2009 [cited 2010; Available from: <http://www.ginasthma.com/>.
8. Breekveldt-Postma, N.S., et al., Extent of uncontrolled disease and associated medical costs in severe asthma--a PHARMO study. Curr Med Res Opin, 2008. 24(4): p. 975-83.
9. Farminform, F. Xolair, Editor. 2010.
10. Peachy, G., J. Thirwell, and J. Pearson, International registry of real-world outcomes for asthma patients treated with Xolair®. Second global interim analysis. 2011.
11. Z-index overzicht 2009.

Rapport uitkomstenonderzoek omalizumab (Xolair®) bij de indicatie ernstig persisterend allergisch astma

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een rapport uitkomstenonderzoek vastgesteld voor de herbeoordeling van omalizumab (Xolair®) voor continuering op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie ernstig persisterend allergisch astma enerzijds de doeltreffende toepassing van omalizumab te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van omalizumab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Doeltreffende toepassing:

- Vraagstelling** In hoeverre wordt omalizumab in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma doeltreffend gebruikt?
- Patiëntenpopulatie** Patiënten (geen kinderen) met ernstig persisterend allergisch astma die niet langer dan 15 weken voor de inclusiedatum met omalizumab startten, en informed consent gaven kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie.
- Vergelijkende behandeling** In de EXPERIENCE studie (het uitkomstenonderzoek) wordt add-on behandeling met omalizumab vergeleken met best ondersteunende zorg die de geïncludeerde patiënten kregen tot een jaar voor de start met omalizumab.
- Studie- opzet** De EXPERIENCE studie is een internationaal prospectief observationele open-label studie met historische controle uitgevoerd in verschillende Europese en niet-Europese landen. In Nederland is het onderzoek uitgevoerd bij 24 Nederlandse ziekenhuizen en (in de interim-analyse) bij 148 patiënten. De duur van de studie is 2 jaar.
- Resultaten** De interim resultaten laten zien dat de meest voorgeschreven dosering in het uitkomstenonderzoek was 2 wekelijks 375 mg of 4 wekelijks 300 mg, wat ook te verwachten valt uit het gemiddelde lichaamsgewicht en het totaal IgE gehalte at baseline. Het gemiddeld aantal exacerbaties nam af van 2,5 voor start van behandeling naar 0,4 en 8 maanden na start van behandeling. De ernstige exacerbaties namen af van 0,9 naar 0,2. Op alle vier de gebruikte kwaliteit van leven schalen is een verbetering in kwaliteit van leven te zien. Verder komt uit het uitkomstenonderzoek naar voren dat 12 maanden voor de start met omalizumab een patiënt per jaar €4.257 aan kosten genereerde en €17.674 per patiënt per jaar na 8 maanden behandeling.

Kosteneffectiviteitsanalyse

- Vraagstelling** Wat is de kosteneffectiviteit van omalizumab versus relevante vergelijkende behandelingen bij de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma in de Nederlandse klinische praktijk?
- Vergelijkende behandeling** In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt omalizumab add-on behandeling vergeleken met best ondersteunende zorg.
- Effectiviteit** Voor effectiviteit worden in het model de volgende uitkomstmaten meegenomen: aantal klinisch significante exacerbaties (data uit het uitkomstenonderzoek), kwaliteit van leven (de utiliteiten zijn bepaald op basis van een Belgische observationele studie onder patiënten met ernstig allergisch astma), overleving (natuurlijke mortaliteitsratio's en de exacerbatie gerelateerde mortaliteitsratio's).

Kosten	In de base case analyse worden zowel de directe medische kosten als de indirecte niet-medische kosten meegenomen. De kosten zijn gebaseerd op literatuur, aannames en het uitkomstenonderzoek.
Tijdshorizon	De aanvrager gebruikt een tijdshorizon van 40 jaar. De responders in de omalizumab groep krijgen 5 jaar behandeling en gaan vervolgens over op standaardbehandeling. In gevoeligheidsanalyses wordt behandelduur verkort naar 2 jaar en de tijdshorizon gevarieerd van 5, 10 en 20 jaar.
Model	De modelstructuur van de aanvrager is een Markovmodel met de volgende zes gezondheidstoestanden: dagelijkse astma symptomen met standaard behandeling, dagelijkse astma symptomen met omalizumab add-on behandeling, klinisch significante exacerbaties, klinisch significante ernstige exacerbaties, astmagerelateerde sterfte en sterfte door andere oorzaken. De cyclusduur is 3 maanden.
Resultaten KEA	De kosteneffectiviteitsratio van omalizumab versus standaardbehandeling in de base- case analyse is €35.905 per QALY. De ICER 's zijn gevoelig voor verandering van omalizumab behandelduur en tijdshorizon.
<u>Eindconclusie</u>	<p>Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitanalyse van de aanvrager vindt de CFH de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van omalizumab gebruik bij patiënten met ernstig persisterende allergische astma in de Nederlandse klinische praktijk onvoldoende onderbouwd. Belangrijkste punten van aandacht zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • onduidelijkheid over de representativiteit van de patiënten in de EXPERIENCE studie voor de Nederlandse populatie; • onduidelijkheid over de verschillen in baseline gegevens tussen de EXPERIENCE studie uitgevoerd in Nederland en uitgevoerd in andere landen. Op basis van de beschikbare gegevens zijn er aanwijzingen dat de Nederlandse patiëntenpopulatie een betere conditie heeft dan in andere landen. • statistische bewerkingen van de interim gegevens ontbreken om de resultaten te onderbouwen. • een goede onderbouwing voor de behandelduur van 5 jaar als input in het model ontbreekt. • onderbouwing van de hoge gebruikte astmagerelateerde sterftekans is onvoldoende. • het is onduidelijk in hoeverre de patiënten in de controle groep (standaardbehandeling) dezelfde patiënten betreffen als de interventiegroep (omalizumab) en in hoeverre de patiënten in de klinische analyse dezelfde zijn als in de kostenanalyse • Het resultaat dat de jaarlijkse kans op exacerbaties bij standaardbehandeling in het uitkomstenonderzoek aanzienlijk is toegenomen ten opzichte van de INNOVATE studie is onvoldoende toegelicht. • De onderbouwing van de schattingen van de incrementele effecten is onvoldoende.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over continuering van opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van omalizumab (Xolair®) voor de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de richtlijnen voor farmaco- economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor omalizumab is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op $t=0$.¹ Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de CFH vastgesteld op $t=0$.² Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van omalizumab voor de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De CFH heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoeksopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- Resultaten: representativiteit geïncludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De CFH heeft het onderzoek naar de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio 's, gevoeligheidsanalyses

Deze beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit is samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van omalizumab op de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van omalizumab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in omalizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.² Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt omalizumab in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van omalizumab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco-economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. Samenvattend luiden de doelstellingen als volgt:

- 1) het verzamelen van gegevens over het gebruik van omalizumab in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma om doeltreffend gebruik van omalizumab te evalueren;
- 2) het bepalen van de kosteneffectiviteit van omalizumab versus relevante vergelijkende behandelingen zoveel mogelijk gebaseerd op de resultaten van het uitkomstenonderzoek.

2.b. Geregistreeerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor omalizumab. De geregistreeerde indicatie luidt als volgt: "Omalizumab is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen (6 tot 12 jaar). De behandeling dient alleen te worden overwogen voor patiënten met overtuigend IgE (immunoglobuline E)-gemedieerd astma. Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1 <80%; niet bij kinderen van 6-12 jaar) als ook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist." Verschil ten opzichte van t=0 is uitbreiding van de indicatie voor kinderen van 6 tot 12 jaar (sinds juli 2009).

Discussie:

Omdat het uitkomstenonderzoek het gebruik van omalizumab in de klinische praktijk zo nauwkeurig mogelijk in kaart wilde brengen, was er slechts één exclusiecriteria: patiënten die momenteel deelnemen aan een klinische trial of die met omalizumab behandeld werden in de afgelopen 18 maanden. In principe kwamen dus zowel volwassenen als kinderen met ernstig persisterend allergisch astma voor deelname in aanmerking. Echter, de indicatie voor kinderen is pas sinds 27 juli 2009 toegevoegd en het eerste bezoek van de laatste patiënt had toen al plaatsgevonden. Dus kinderen (6 tot 12 jaar) zijn in het uitkomstenonderzoek niet meegenomen. De werkgroep "moeilijk behandelbaar astma" van de "sectie kinderlongziekten" van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde schat dat het aantal kinderen van 6-12 jaar dat uiteindelijk voor inclusie in aanmerking zou komen minder dan 30 per jaar zou zijn.³

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de omalizumab indicatie die gebruikt is in het uitkomstenonderzoek en de onderbouwing waarom kinderen buiten beschouwing zijn gelaten.

2.c. Studiepopulatie

Om inzicht te krijgen in effectiviteit en veiligheid van omalizumab gebruik bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma in de klinische praktijk heeft de fabrikant in verschillende Europese en niet-Europese landen een internationaal prospectief observationele open-label studie met historische controle (EXPERIENCE studie) laten uitvoeren door een klinische onderzoeksorganisatie, Parexel. In Nederland is het onderzoek uitgevoerd bij 24 Nederlandse ziekenhuizen en (in de interim-analyse) 148 patiënten (van de 81 Nederlandse ziekenhuizen waar omalizumab wordt voorgeschreven onder circa 700 patiënten). Patiënten met ernstig persisterend allergisch astma die niet langer dan 15 weken voor de inclusiedatum met omalizumab startten, en informed consent gaven kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie.

Discussie:

Uit de door de aanvrager bijgeleverde tabel met deelnemende Nederlandse ziekenhuizen is af te leiden dat alle centra geografisch goed verdeeld zijn. Het aantal van 148 patiënten ligt daarnaast ook hoger dan de op t=0 afgesproken 100 patiënten.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de studiepulatie op een aantal punten niet duidelijk is:

- In hoeverre de gebruikte studiepulatie representatief is voor de Nederlandse situatie, omdat slechts in 24 van de 81 Nederlandse ziekenhuizen gegevens worden verzameld.
- Een beschrijving van de in- en exclusiecriteria ontbreekt.
- Door de selectie van patiënten die informed consent gaven is er waarschijnlijk een specifieke populatie geïnccludeerd.
- Een flowchart met patiëntenselectie ontbreekt. Nu is het onduidelijk hoeveel patiënten zijn geïnccludeerd en geëxcludeerd.

2.d. Keuze vergelijkende behandeling

In de EXPERIENCE studie wordt vergeleken met dezelfde patiënten in de periode van 12 maanden voor de start van de behandeling met omalizumab. De duur van de studie is 2 jaar.

Zoals ook al besproken in het farmacotherapeutisch rapport wordt het medicamenteuze beleid bepaald door de mate van astma controle en de reeds gebruikte medicatie. Het stappenschema van de GINA- werkgroep bestaat uit vijf stadia, waarbij elk stadium overeenkomt met een oplopende intensiteit van therapie om astma- controle te bereiken. Onderscheid wordt gemaakt tussen onderhouds ('controller')-medicatie (inhalatiecorticosteroiden, leukotriënenreceptorantagonisten, langwerkende β_2 -sympathicomimetica, theofylline met gereguleerde afgifte) die dagelijks moet worden genomen, en zonodig('reliever')-medicatie (kortwerkend β_2 -sympathicomimetica of eventueel het anticholinergicum ipratropium), om acute symptomen aan te pakken. In elk stadium blijft een snelwerkende luchtwegverwijder (zonodig-medicatie) ter beschikking om een aanval van kortademigheid op te vangen. Omalizumab wordt toegepast in stap 5 van het behandelingschema (Kortwerkende luchtwegverwijder (salbutamol, terbutaline, ipratropium) gecombineerd met additionele onderhoudsmiddelen: Toevoegen van orale glucocorticosteroiden en eventueel een immunomodulator zoals omalizumab).^{4,6} In de praktijk blijkt dat de patiëntengroep waarbij gebruik van omalizumab in aanmerking komt meestal reeds orale corticosteroiden gebruikt. Ook is omalizumab het enige middel met specifieke anti-IgE werking. In de EXPERIENCE studie wordt add-on behandeling met omalizumab vergeleken met best ondersteunende zorg die deze patiënten kregen tot een jaar voor de start met omalizumab.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de keuze van vergelijkende behandeling die overeenkomt met wat op $t=0$ is overeengekomen.

2.e. Uitkomstmaten

Zoals ook al in het farmacotherapeutisch dossier aangegeven is volgens de EMA de belangrijkste primaire uitkomst bij ernstige astma de frequentie van astma exacerbaties. Een klinisch significante astma exacerbatie wordt gedefinieerd als een verslechtering van astmasymptomen waarvoor behandeling met systemische corticosteroidtherapie nodig is. Bovendien is de mate van astmacontrole van belang. In het uitkomstenonderzoek wordt gekeken naar de volgende uitkomstmaten:

- Aantal klinisch significante astma exacerbaties (= een verslechtering van astmasymptomen waarvoor behandeling met systemische corticosteroidtherapie nodig is)
- Aantal klinisch significante *ernstige* exacerbaties (= een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden).
- Mate van respons op omalizumab behandeling gemeten met behulp van de Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE)⁷ op week 16: een 5-punt schaal om de respons te meten. Onderzoekers interviewen de patiënten, bepalen de mate van astma controle en doen spirometrie metingen. Vervolgens beantwoorden ze de volgende vraag: "wat is de overall impressie van de arts over het effect van omalizumab op de typerende symptomen van allergische astma sinds de start van de studie?". De volgende 5 puntsschaal wordt gebruikt voor hun antwoord:
 1. Excellent (volledige astma controle)
 2. Goed (aanzienlijke verbetering van astma)
 3. Matig (matige verbetering van astma)
 4. Slecht (geen verbetering van astma)
 5. Verslechtering (van astma)
- Mate van astma controle met behulp van de Asthma Control Test (ACT): deze vragenlijst meet astma controle over de voorgaande 4 weken. Een verbetering van minimaal 3 punten wordt gezien als de minimale klinisch belangrijke verandering op een schaal van 5 (slecht gecontroleerde astma) tot 25 (goed gecontroleerde astma).
- Mate van astma controle met behulp van de Asthma Control Questionnaire (ACQ): deze vragenlijst meet astma controle over de voorafgaande week. De klinisch minimale belangrijke verandering wordt gedefinieerd als 0,5 eenheden op een schaal van 0 (goede controle) tot 6 (slechte controle).
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven met de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ): deze vragenlijst meet astma gerelateerde kwaliteit van leven over de voorafgaande 2 weken. De minimaal significant belangrijke verbetering wordt gedefinieerd als een verbetering van 0,5 eenheden op een schaal van 1 (beperkt in functioneren) tot 7 (geen beperkingen).
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven mini-AQLQ: deze vragenlijst meet ook astma gerelateerde kwaliteit van leven over de voorafgaande 2 weken. De minimaal significant belangrijke verbetering wordt gedefinieerd als een verbetering van 0,5 eenheden op een schaal van 1 (beperkt in functioneren) tot 7 (geen beperkingen).

- Astma gerelateerd zorggebruik (ziekenhuisopnames, bezoek SEH of ongeplande bezoeken of interventies, aantal gemiste dagen van werk/ school, gebruik van corticosteroïden als onderhoudsbehandeling (oraal steroïde besparend effect), gebruik van andere astma medicatie, klinische symptomen overdag of 's nachts en longfunctie).
- Andere aanwezige ziektebeelden (allergische rhinitis, atopische dermatitis, allergische conjunctivitis en urticaria) omdat die ook een relevante respons op behandeling kunnen aantonen.
- Belangrijke demografische en baseline gegevens aan het begin van de studie.

Discussie:

Het merendeel van de uitkomstmaten van de EXPERIENCE studie zijn in overeenstemming met wat op t=0 door CFH in de vraagstelling doelmatigheidstoets is goedgekeurd. Op t=0 werd echter gesteld dat ook kwaliteit van leven op basis van de EQ-5D noodzakelijk was voor de kostenutiliteitsanalyse. De CFH vindt dat in deze studie het meten van EQ-5D zeer goed mogelijk was om de generieke kwaliteit van leven te bepalen. De aanvrager geeft aan dat het observationele karakter van de studie en het feit dat de EQ-5D geen deel uitmaakt van de dagelijkse klinische praktijk tot het besluit heeft geleid om de EQ-5D niet prospectief mee te nemen. In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt echter wel de EQ-5D uit een Belgische studie gebruikt en omgezet naar Nederland door middel van Nederlandse tarieven.

Conclusie:

De CFH gaat akkoord met de uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek.

2.f. Gegevensverzameling

In het uitkomstenonderzoek zijn de gegevens van omalizumab als aanvulling op standaardbehandeling in een prospectief onderzoek verzameld. De gegevens over de standaardbehandeling zijn in een retrospectief onderzoek over dezelfde patiënten als het prospectieve onderzoek verzameld. Voorgaande is conform wat op t=0 met de CFH is overeengekomen. Op dit moment zijn alleen gegevens bekend van een interim-analyse na 8 maanden behandeling met omalizumab. De laatst geïncludeerde patiënten hebben nog niet de volledige studie doorlopen en er is nog geen statistiek uitgevoerd.

Conclusie:

De CFH kan zich in het algemeen vinden in de gegevensverzameling, maar heeft de volgende kritiekpunten:

- Data na 8 maanden behandeling wordt vergeleken met data tot 12 maanden voor start behandeling. De CFH is van oordeel dat er voor de analyse van klinische uitkomstmaten voor dit verschil gecorrigeerd had moeten worden.
- Ook bij deze interim-analyse hadden voldoende statistische bewerkingen moeten worden uitgevoerd om de resultaten te onderbouwen.

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

Alle patiënten die tenminste 1 dosis omalizumab kregen en tenminste 1 post baseline efficacy assessment (ITT populatie) of veiligheid assessment (safety populatie) kregen werden geïncludeerd in de interim-analyse. Vier patiënten in de ITT populatie werden niet geïncludeerd (n=144) en in de populatie om de veiligheid te bepalen werden alle patiënten geïncludeerd (n=148). In tabel 1 staan de belangrijkste baseline gegevens weergegeven. Het merendeel van de patiënten was vrouw (71,6%) en de gemiddelde leeftijd was circa 44 jaar. Het percentage patiënten dat medicatie gebruikte voor de start met omalizumab is groot, maar dat is te verwachten bij de indicatie van omalizumab als add-on behandeling. Door de aanvrager worden geen relevante subgroepen of ziektestadia aangemerkt. De patiëntenpopulatie van het uitkomstenonderzoek is vergelijkbaar met de patiënten uit de klinische INNOVATE studie, behalve wat betreft de volgende punten.⁸

- Het totaal IgE gehalte was hoger in het uitkomstenonderzoek (416.8 IE/ ml ten opzichte van 197,6 in de INNOVATE)

- Het percentage voorspelde longfunctie (FEV1) was hoger in het uitkomstenonderzoek (70% ten opzichte van 61% in de INNOVATE studie)
- De overall AQLQ score op baseline was beter in het uitkomstenonderzoek (4,39 ten opzichte van 3,9 in de INNOVATE studie).

Tabel 1 Patiëntkenmerken bij inclusie

Patiënt kenmerken	Baseline gegevens uitkomstenonderzoek (N=148)
% vrouw	71,6
Gemiddelde leeftijd (range)	43,9 jaar (16-76)
Gemiddeld lichaamsgewicht (range)	78,7 kg (45-120)
Gemiddeld totaal IgE gehalte (range)	416,8 IE/ ml (30-3034)
% patiënten positieve huidtest tegen:	
• een permanent aanwezig aero-allergeen	85
• een eerdere seizoensgebonden allergie	70
• andere allergieën	25
Gemiddelde duur van allergische astma (range)	22,7 jaar (1- 65)
% patiënten met in het verleden ernstige type 1 hypersensitiviteit, anafylaxis of anafylactoïde reacties (n)	3,4 (5)
% rokers	2
Gemiddelde longfunctie (FEV1)	2.176L
Percentage voorspelde longfunctie (FEV1)	70
% patiënten dat medicatie gebruikt:	
• orale corticosteroïden als onderhoudsbehandeling	27
• een vaste behandel combinatie van medicijnen	60
• apart gebruik langwerkende β 2-sympathicomimetica (LABA) en inhalatiecorticosteroïden	>30
• long-acting muscarinic antagonist (LAMA) monotherapie	30
• Montelukast als onderhoudsbehandeling	>60
• Kortdurende β 2-sympathicomimetica (SABA) als rescue behandeling alleen of in combinatie met short-acting muscarinic antagonist (SAMA)	>50

Conclusie:

De CFH heeft de indruk dat gezien de patiëntkenmerken (met name de range in gemiddeld totaal IgE van 30 tot 3034 IE/ml), deze patiëntenpopulatie minder ernstig aangedaan was omdat het totaal IgE van een aantal patiënten < 76 IE/ ml was.

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

De geschikte dosis en frequentie van omalizumab wordt bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE (IE/ml), die wordt gemeten voor aanvang van de behandeling, en het lichaamsgewicht (kg). Op basis van de IgE meting zou 75 tot 600 mg omalizumab in 1 tot 4 injecties nodig kunnen zijn voor elke toediening.⁹ Er zijn doseringstabellen beschikbaar voor artsen om na te gaan wat de juiste dosering is bij een bepaalde IgE aanvangswaarde en lichaamsgewicht. In de EXPERIENCE studie was het gemiddeld lichaamsgewicht at baseline 78,7 kg (range 45-120 kg) en het gemiddelde totaal IgE gehalte 416,8 IE/ mL (range 30-3034 IE / mL). In het doseringsschema zou dat betekenen een toediening van 375 mg omalizumab iedere 2 weken. In tabel 2 staat het gebruik van omalizumab zoals voorgeschreven op baseline in de EXPERIENCE studie. Daaruit blijkt inderdaad 2 wekelijks 375 mg het meest voorgeschreven te worden in het uitkomstenonderzoek naast 4 wekelijks 300 mg . In vergelijking met de voorgeschreven doseringen in de INNOVATE studie blijkt de 2 wekelijkse 375 mg vaker voorgeschreven te worden in het uitkomstenonderzoek.⁸ Dit komt met name door de hogere IgE waarde in het uitkomstenonderzoek. Van de patiënten in het uitkomstenonderzoek die in aanmerking kwamen voor omalizumab (73%) bleek 80% de correcte dosering te krijgen op basis van de oude doseringstabel. Indien de nieuwe doseringstabel wordt gebruikt (per januari 2010) dan kreeg 89% de correcte dosering. Er zijn hier geen interim resultaten gegeven over bijwerkingen en toxiciteiten.

Tabel 2 Doseringsschema op baseline uitkomstenonderzoek en RCT

Dosering	EXPERIENCE studie (Nederland)	INNOVATE studie
4 wekelijks- 300 mg	28,4%	32,1%
2 wekelijks- 375 mg	28,4%	10,5%
2 wekelijks- 225 mg	16,2%	19,1%
2 wekelijks- 300 mg	14,2%	17,2%
4 wekelijks- 150 mg	11,5%	21,1%
4 wekelijks- 225 mg	1,4%	-

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat voldoende informatie over het werkelijk gebruik van omalizumab bij astma patiënten in de klinische praktijk is verzameld.

3.c. Klinische effectiviteit

Van de 144 patiënten in de ITT populatie (patiënten in het uitkomstenonderzoek die tenminste een dosis omalizumab en een postbaseline effectiviteit assessment hebben gehad) zijn 53 patiënten (36,8%) gestopt met behandeling. Van deze patiënten bleven 43 patiënten toch deelnemen aan de observationele studie ondanks stop van behandeling. Vier van deze 43 patiënten startten later weer met behandeling. Redenen om te stoppen met behandeling:

- Behandeling was niet meer nodig (n=5)
- Geen respons na 16 weken behandeling (n=5)
- Bijwerkingen (n=7)
- Verloren tijdens follow-up (n=1)
- Andere redenen (n=35), waaronder op verzoek van de patiënt zelf (geen waarneembare verbetering, doel gehaald, te zwaar of door zwangerschap).

De patiënten die stopten met behandeling hadden een gemiddelde behandelduur van 38 weken.

In tabel 3 worden de klinische resultaten van het uitkomstenonderzoek beschreven. Het gemiddeld aantal exacerbaties nam na de start van behandeling met omalizumab af met gemiddeld 2,1 exacerbaties ten opzichte van dezelfde patiënten 12 maanden voor de start met omalizumab. Het gemiddeld aantal ernstige exacerbaties nam af met 0,7. Als naar alle landen gekeken wordt (n=876) dan neemt het aantal exacerbaties af met gemiddeld 4,4 en het aantal ernstige exacerbaties met 2,0. In de INNOVATE studie was het verschil in aantal exacerbaties tussen omalizumab en placebo na 28 weken behandeling 0,23 en voor ernstige exacerbaties was het verschil 0,24.

Tabel 3. Klinische effecten van omalizumab bij Nederlandse patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, na 8 maanden behandeling vergeleken met historische controle van 1 jaar [EXPERIENCE STUDIE]

EXPERIENCE STUDIE (uitkomsten studie)		
	Historische vergelijking, zelfde patiënten binnen 12 mnd voor de studie (n = 144)	Omalizumab binnen 8 maanden behandeling (n = 144)
Gemiddeld aantal exacerbaties per patiënt (SD)	2,5 (3,27)	0,4 (0,81)
Gemiddeld aantal ernstige* exacerbaties per patiënt (SD)	0,9 (1,66)	0,2 (0,63)
Significantie niet bekend		
*Bij <i>ernstige</i> exacerbaties is er sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden		
SD = standaarddeviatie		

De Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE) score geeft een overall impressie van het behandelings-effect. Van alle patiënten (n=144) reageerde 54,9% excellent of goed na 16 weken behandeling met omalizumab. 36,8% reageerde niet op de behandeling en bij 8,3% was geen GETE gemeten. Als een matige score ook als respons wordt aangemerkt, dan heeft 81,9% gereageerd op de behandeling. Bij 2 patiënten werd de astma erger en werd behandeling onmiddellijk gestopt. In de INNOVATE studie reageerde 60% op behandeling met omalizumab (excellent/goed).⁸ Het percentage patiënten met ongecontroleerde astma daalde van 66% op baseline (na start behandeling) tot 15,8% na 8 maanden behandeling. Het percentage voorspelde longfunctie (FEV1%) veranderde tussen baseline (en behandeling reeds gestart) en 8 maanden behandeling met 7,09 procentpunten

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de beschreven klinische resultaten maar vraagt zich wel af in hoeverre de juiste studiepoulatie onderzocht is. Op basis van de beschikbare gegevens zijn er aanwijzingen dat de Nederlandse patiëntenpopulatie een betere conditie heeft dan in andere landen (zie ook het farmacotherapeutisch rapport). Bovendien is het onduidelijk, gezien de afwezigheid van statistische toetsen, in hoeverre de klinische effecten als gevolg van omalizumab behandeling significant verschillen van de historische vergelijking.

3.d. Kwaliteit van leven

Gevolgen voor de kwaliteit van leven na behandeling met omalizumab zijn met behulp van vier verschillende patiënten vragenlijsten gemeten zoals beschreven in paragraaf 2. In tabel 4 staan de resultaten op baseline (maar wel al onder behandeling van omalizumab) en na 8 maanden behandeling. Op alle kwaliteit van leven schalen is een verbetering waarneembaar na 8 maanden behandeling. De gemiddelde verbetering van de AQLQ- score tussen baseline en 8 maanden behandeling was 1,22. Deze waarde zegt echter vrij weinig omdat de score slechts gemeten is bij 2 patiënten. In de totale populatie van de EXPERIENCE studie (alle landen) was de gemiddelde verandering in score 1,04 en in de INNOVATE studie was de verandering in AQLQ- score gemiddeld 0,45. De gemiddelde verbetering van de mini- AQLQ- score tussen baseline en 8 maanden behandeling was 0,94. Deze waarde is bij een aanzienlijk grotere groep gemeten (n=55) en daarom betrouwbaarder. In de totale populatie van de EXPERIENCE studie (alle landen) was de gemiddelde verandering in score 1,24.

Conclusie:

Hoewel de CFH van oordeel is dat de kwaliteit van leven resultaten voldoende inzichtelijk zijn beschreven vindt men de resultaten toch onvoldoende. Naast het ontbreken van generieke gegevens over de kwaliteit van leven, bijv. bepaald met een EQ-5D meting, is ook de astmaspecifieke kwaliteit van leven slechts in een klein gedeelte van de patiëntenpopulatie bepaald. De generaliseerbaarheid van deze beperkte resultaten voor de totale populatie Nederlandse patiënten is onduidelijk.

Tabel 4. Resultaten kwaliteit van leven door behandeling met omalizumab bij Nederlandse patiënten met ernstig persisterend allergische astma, na 8 maanden behandeling vergeleken met behandeling op baseline [EXPERIENCE STUDIE]

EXPERIENCE STUDIE (uitkomsten studie)		
	Omalizumab baseline	Omalizumab binnen 8 maanden behandeling
Gemiddelde score Asthma Control Test (SD) (n=15)	11,4 (3,83)	17,1 (4,44)
Gemiddelde verandering in ACT- score (SD) (n=15)		6,3 (3,47)
Gemiddelde score Asthma Controle Questionnaire (ACQ) (n=63)	2,71 (0,967)	1,91 (1,147)
Gemiddelde verandering in ACQ- score (n=57)		- 0,77 (1,243)
Gemiddelde score Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (n=5)	4,39 (0,977)	6,27 (0,860)
Gemiddelde verandering in AQLQ- score (n=2)		1,22 (1,105)
Gemiddelde score mini- Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (n=62)	4,32 (1,059)	5,26 (1,163)
Gemiddelde verandering in mini- AQLQ- score (n=55)		0,94 (1,082)
Significantie niet bekend		
SD = standaarddeviatie		

3.e. Kosten

Het zorggebruik wordt door de aanvrager op twee manieren benaderd. Enerzijds is het zorggebruik verzameld in de EXPERIENCE studie en betreft dus tot 8 maanden na start met omalizumab. Daarnaast is een extra analyse gedaan die het jaarlijkse zorggebruik en de kosten bestudeerd als input voor het farmaco- economische model. De resultaten van de eerste benadering worden hieronder beschreven omdat het de directe uitkomsten van de EXPERIENCE studie betreft. Het zorggebruik en de kosten die resulteren uit de tweede benadering zullen in paragraaf 4 verder besproken worden, omdat dit de input van het model betreft.

Tabel 5. Zorggebruik en ziekteverzuim van omalizumab behandeling bij Nederlandse patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, na 8 maanden behandeling vergeleken met historische controle van 1 jaar [EXPERIENCE STUDIE]

EXPERIENCE STUDIE (uitkomsten studie)		
	Historische vergelijking, zelfde patiënten binnen 12 maanden voor de studie (n = 144)	Omalizumab binnen 8 maanden behandeling (n = 144)
Gemiddeld aantal astma- gerelateerde ziekenhuisopnames (SD)	0,5 (0,89)	0,1 (0,50)
Gemiddeld aantal dagen ziekenhuisopname door astma (SD)	2,2 (5,58)	0,7 (3,50)
Gemiddeld aantal opnames op SEH	0,3 (0,76)	0,1 (0,40)
Gemiddeld aantal ongeplande doktersbezoeken	1,5 (2,41)	0,3 (0,74)
Gemiddeld aantal dagen gemist van werk door astma	19,7 (38,99)	3,1 (12,72)
Gemiddeld aantal dagen gemist van school door astma	6,5 (11,08)	1,1 (3,74)
Significantie niet bekend		
SD = standaarddeviatie		

Tabel 6. Kosten (in 2010 €) van omalizumab behandeling bij Nederlandse patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, na 12 maanden behandeling vergeleken met historische controle van 1 jaar [EXPERIENCE STUDIE]

EXPERIENCE STUDIE (uitkomsten studie)		
	Historische vergelijking, zelfde patiënten	Omalizumab binnen 12 maanden

	binnen 12 maanden voor de studie (n = 144)	behandeling (n = 144)
Astma- gerelateerde ziekenhuisopnames	€ 254.165,60	€ 121.217,44
Opnames op SEH	€ 7.528,36	€ 3.072,80
Ongeplande doktersbezoeken	€ 14.011,59	€ 5.421,57
Dagen gemist van werk door astma	€ 155.765,94	€ 75.677,64
Medicijnen (excl. omalizumab)	€ 224.026,90	€ 192.428,78
Totale kosten	€ 655.498,39	€ 397.818,23
Injectiekosten omalizumab (doktersbezoek)	-	€ 1.171,17
Omalizumab kosten	-	€ 13.919,79
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€4.256,48	€ 17.674,20
Significantie niet bekend		
SD = standaarddeviatie		

In tabel 5 staat het zorggebruik resulterend uit het uitkomstenonderzoek. Uit deze tabel is af te lezen dat patiënten met ernstig persisterend allergisch astma voor de start met behandeling van omalizumab meer en langer zorg gebruikten dan de patiënten die 8 maanden behandeld werden. Ook nam het ziekteverzuim van werk en school aanzienlijk af na start van behandeling. Het zorggebruik en de kosten na 8 maanden behandeling worden vergeleken met zorggebruik en kosten 12 maanden voor de start met behandeling. Voor dit verschil moet eigenlijk gecorrigeerd worden.

De kosten worden geschat door het zorggebruik te vermenigvuldigen met de gerelateerde kostprijzen. De kosten werden bepaald voor verschillende subgroepen patiënten voor het jaar voor start met omalizumab en een jaar na de start met omalizumab. In tabel 6 staan de kosten zoals berekend uit de EXPERIENCE data samengevat. Hieruit blijkt dat een patiënt zonder behandeling met omalizumab jaarlijks € 4.256 aan kosten genereert en een behandelde patiënt €17.674. De kosten in de behandelde groep worden voornamelijk veroorzaakt door de hoge medicatiekosten van omalizumab. De kosten gerelateerd aan het zorggebruik, ziekteverzuim en andere medicatie liggen voor de behandelde groep aanzienlijk lager.

Conclusie:

- De CFH is van oordeel dat beter beschreven had moet worden hoe de kosten van 8 maanden naar 12 maanden geëxtrapoleerd zijn.
- De CFH is van oordeel dat meer duidelijkheid gegeven had moeten worden omtrent de verhouding tussen het zorggebruik na 8 maanden behandeling zoals beschreven in de interimresultaten en het zorggebruik na 12 maanden behandeling zoals beschreven in het rapport 'resource use and cost analysis' van UBC.

4. Methoden kosteneffectiviteitsonderzoek

Onduidelijk is of de aanvrager de literatuurstudie van t=0 geactualiseerd heeft.

4.a. Analyse techniek

In de farmaco- economische evaluatie wordt gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse. Gezien de chronische aard van de aandoening astma, die een grote impact op de kwaliteit van leven heeft, is dit een correcte analyse techniek voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van omalizumab versus standaard behandeling. Naast de kosten per QALY worden ook de volgende uitkomstmaten meegenomen: kosten per gewonnen levensjaar en kosten per voorkomen exacerbatie. Deze analysetechniek komt overeen met wat op t=0 met de CFH is overeengekomen.

4.b. Studieperspectief

De aanvrager gaat in de base- case analyse uit van het maatschappelijk perspectief, waarin zij zowel de directe medische als de niet-medische kosten meenemen.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in het gebruikte perspectief.

4.c. Vergelijkende behandeling

De aanvrager vergelijkt in de farmaco- economische analyse omalizumab met de standaardbehandeling voor patiënten met ernstig persisterende allergische astma die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen. Deze patiënten hebben een verminderde longfunctie (niet bij kinderen van 6-12 jaar) en zijn ook overdag regelmatig symptomatisch, worden 's nachts wakker of hebben last gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhalede langwerkende beta2-agonist.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling. Er is geen alternatieve behandeling voorhanden dus gaan zij akkoord met de standaardbehandeling als gekozen vergelijkende behandeling.

4.d. Tijdshorizon

In de base- case analyse van de aanvrager wordt uitgegaan van een behandelduur van 5 jaar. Na 5 jaar krijgen de patiënten weer de standaardbehandeling. Deze behandelduur is gebaseerd op gegevens uit de (nog lopende) XPORT trial en de (reeds afgeronde) EXCELS trial. De tijdshorizon is 40 jaar. In gevoeligheidsanalyses onderzoeken zij een kortere en langere behandelduur en een kortere tijdshorizon.

Conclusie:

- De CFH is van oordeel dat de beroepsgroep had moeten aangeven of de gebruikte behandelduur van 5 jaar realistisch is.
- De CFH is van oordeel dat een levenslange tijdshorizon (in dit geval 40 jaar) hier op zijn plaats is, omdat astma een chronische levenslange ziekte betreft. Verder kan de CFH zich vinden in het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses met een kortere en langere behandelduur en een kortere tijdshorizon.

4.e. Studiepopulatie

De studiepopulatie in het farmaco-economische model is gelijk aan de populatie van de EXPERIENCE studie zelf. De patiëntengroep zoals gebruikt in het model is echter niet geheel gelijk aan die gebruikt voor het uitkomstenonderzoek omdat beide analyses door twee verschillende groepen zijn uitgevoerd, UBC heeft de kosteneffectiviteitsanalyse gedaan en Parexel heeft het uitkomstenonderzoek geanalyseerd. Parexel heeft alleen naar de ITT en safety populatie gekeken (n=144 en n=148) en UBC heeft de totale dataset gebruikt. In totaal werden er 154 patiënten geïncludeerd. Van deze patiënten hadden er 105 geen omalizumab gebruikt 1 jaar voor de start met omalizumab in de EXPERIENCE studie. Deze 105 patiënten werden daarom geselecteerd als de vergelijkende groep, oftewel de standaardbehandeling. Voor de prospectieve omalizumab groep werden 114 van de 154 patiënten geanalyseerd, omdat bij de resterende 40 patiënten het aantal

klinische significante of klinisch ernstig significante exacerbaties (n=27) of de GETE (n=13) misten. De inclusiecriteria waren als volgtend:

- Patiënten met ongecontroleerde persistent allergische astma die binnen 15 weken voor inclusie in de studie met omalizumab gestart zijn
- Patiënten (of ouders/verzorgers) die toestemming hebben gegeven voor deelname.

De exclusiecriteria luiden als volgtend:

- Patiënten die al deelnemen aan een klinische studie met omalizumab of andere astma medicatie
- Patiënten die met omalizumab behandeld zijn in de voorgaande 18 maanden.

Discussie: De CFH vraagt zich af of de retrospectieve groep (n=105) exact dezelfde patiënten betreffen als de prospectieve groep (n=114). Dit is van belang voor de vergelijking tussen beide groepen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat meer inzicht verleend had moeten worden in hoeverre beide patiëntengroepen overlap vertonen. Ook is het onduidelijk in hoeverre er overlap is met de 144 patiënten die zijn gerapporteerd in de resultaten over doeltreffend gebruik en of het patiënten betreffen die voldoen aan de criteria van de geregistreerde indicatie.

4.f. Uitkomstmaten

De volgende uitkomstmaten zijn onderzocht in de farmaco- economische evaluatie:

- Aantal klinisch significante exacerbaties: data komen uit het uitkomstenonderzoek
- Kwaliteit van leven (utiliteiten): de utiliteiten zijn bepaald op basis van een Belgische observationele studie onder patiënten met ernstige allergische astma.¹⁰
- Overleving: de natuurlijke mortaliteitsratio 's van het CBS¹¹ en de exacerbatie gerelateerde mortaliteitsratio 's van een studie van Lowhagen et al.¹² worden hiervoor gebruikt.

De andere uitkomstmaten zoals gemeten in de EXPERIENCE studie worden hier buiten beschouwing gelaten omdat ze niet in het model zijn meegenomen en omdat ze al in paragraaf 2 en 3 zijn beschreven.

De kans op exacerbaties wordt berekend door gebruik te maken van het aantal exacerbaties per groep gedurende de specifieke periode en die om te zetten naar een jaarlijkse exacerbatie kans. Vervolgens werden ze onderverdeeld naar milde of ernstige exacerbaties door gebruik te maken van de proporties zoals die uit het uitkomstenonderzoek resulteren. Deze worden proportioneel omgezet naar cycli van 16 weken. In tabel 7 staan de exacerbatie kansen resulterend uit de EXPERIENCE studie.

Tabel 7 Exacerbatie kansen uit het uitkomstenonderzoek

Events na 28 weken	Standaard behandeling N=92	Omalizumab add-on behandeling N=114	Omalizumab add-on behandeling responders N=63
Data over 1 jaar			
Aantal (jaarlijkse kans) klinisch significante exacerbaties	223 (2,42)	98 (0,86)	37 (0,587)
Aantal (jaarlijkse kans) klinisch significante ernstige exacerbaties	89 (0,967)	25 (0,22)	11 (0,175)
Relatief risico klinisch significant		0,35	0,24
Relatief risico klinisch significant ernstig		0,23	0,18

De physician Global Evaluation Treatment Effectiveness (GETE) is een algoritme die gebruikt wordt om responders op omalizumab te identificeren. De beslissing om omalizumab behandeling te continueren moet gebaseerd zijn op een opmerkelijke verbetering van de totale astma controle. In de base case analyse wordt responder identificatie meegenomen. De exacerbatie kansen voor patiënten die de behandeling continueren kwamen uit het uitkomstenonderzoek. In gevoeligheidsanalyses worden subgroepen met verschillende definities van responders onderzocht.

De utiliteiten worden overgenomen van een Belgische observationele studie onder patiënten met ernstige allergische astma (PERSIST studie).¹³ Statistische waarden (N, gemiddelde, standaard deviatie, minimum, en maximum) worden berekend voor de EQ-5D VAS en utiliteitsscore tijdens elk gepland consult, gecategoriseerd voor wel of niet voorkomen van een exacerbatie op het moment van meten. Omdat het aantal kwaliteit van leven metingen voor exacerbaties erg klein was werd besloten hiervoor de utiliteiten van het t=0 model te gebruiken.¹⁴ Sterfte kan onderscheiden worden in dood door andere oorzaken en astma gerelateerde sterfte. Dood door andere oorzaken is gebaseerd op de Nederlandse mortaliteitscijfers van CBS.¹¹ Deze zijn leeftijdsspecifiek en gebaseerd op de geslachtsverdeling van het uitkomstenonderzoek. Verder werd de kans op astmagerelateerde sterfte door klinisch significante ernstige exacerbaties meegenomen. Deze kansen zijn gebaseerd op een Zweedse studie van Lowhagen et al.¹²

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen uitkomstmaten, maar heeft haar twijfels bij de gebruikte kansen op astmagerelateerde sterftetekans. De aanvrager is niet in staat gebleken om deze relatief hoge sterftetekans voldoende te onderbouwen.

4.g. Kosten

In de EXPERIENCE studie werden zowel directe kosten binnen de gezondheidszorg als indirecte kosten buiten de gezondheidszorg geschat. In de base case analyse worden alle kosten meegenomen. Directe niet-medische kosten werden echter buiten beschouwing gelaten omdat aangenomen wordt dat ze niet verschillen tussen beide groepen. De kosten zijn gebaseerd op het jaar 2010. In het model worden de volgende kosten meegenomen:

- Exacerbatiekosten: gelijk voor beide groepen en worden meegerekend als zich een exacerbatie voordoet. Deze kosten worden berekend door het zorggebruik van patiënten met exacerbaties te vermenigvuldigen met kostprijzen en de totale kosten te delen door het aantal exacerbaties. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in klinisch significante exacerbaties en klinisch significante ernstige exacerbaties. In een gevoeligheidsanalyse wordt onderzocht wat de invloed is als ziekenhuisopnames alleen optreden bij klinisch significante ernstige exacerbaties.
- Medicijnkosten: omalizumab kosten worden in betreffende groep toegevoegd
- Routine bezoek kosten: gelijk in beide groepen
- Productiviteitsverlies op basis van aantal dagen werkverzuim.

Als er onderscheid wordt gemaakt tussen responders en non-responders in de omalizumab groep dan worden ook kosten gerekend voor de GETE bepaling (een specialist bezoek).

De kostprijzen voor directe medische kosten zijn gebaseerd op de volgende bronnen: Hakkaart et al.¹⁵ en NZa tarieflijsten.¹⁶

Kosten van de standaardbehandeling: dit zijn de kosten van de verschillende behandelingen (LABA, SABA, ICS etc.) die patiënten krijgen om hun dagelijkse astma onder controle te houden en waaraan omalizumab wordt toegevoegd als add-on therapie. De combinatie van behandeling zoals die zich voordeed aan het begin van de prospectieve studie werden in het model gebruikt. Verder werd aangenomen dat aantal en doseringen van deze medicijnen gelijk blijven gedurende het jaar. Totale dagelijkse kosten gecorrigeerd voor percentage patiënten die het gebruiken: €4,17.

Kosten van omalizumab behandeling: deze kosten zijn gebaseerd op de verdeling van dosering over alle EXPERIENCE patiënten vanaf het moment van deelname en werden vergeleken met de dosering aan het eind van de studie. De doseringen variëren van 375 mg twee keer per maand tot 150 mg een keer per maand, en verschillen vrijwel niet van de doseringen aan het eind van de studie. De toedieningskosten (gebaseerd op een specialisten consult) worden meegenomen en dat resulteert in gemiddelde jaarlijkse omalizumab kosten van €16.765,63. In een gevoeligheidsanalyse wordt uitgegaan van spillage en dus gebruik van hele vials en dan zijn de jaarlijkse kosten €19.601.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de kosten van omalizumab behandeling per patiënt.

4.h. Discontering

Kosten worden gedisconteerd met 4% en de effecten met 1.5%. Daarnaast worden de resultaten ook gepresenteerd zonder discontering.

4.i. Modelstructuur

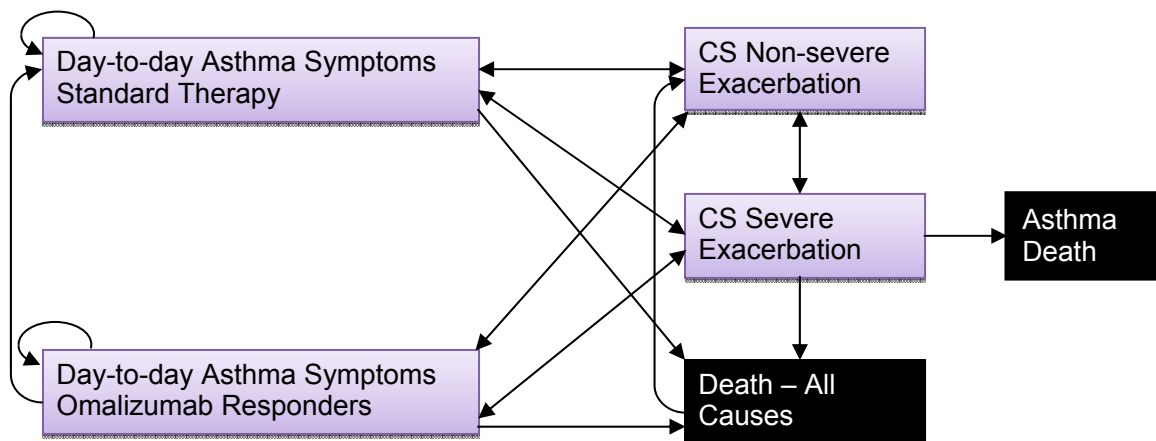
De modelstructuur van de aanvrager is een markovmodel met een tijdshorizon van 40 jaar om de kosten en effecten te vergelijken tussen omalizumab add-on behandeling en standaard behandeling. De volgende gezondheidstoestanden worden onderscheiden:

- Dagelijkse astma symptomen met standaard behandeling
- Dagelijkse astma symptomen met omalizumab add-on behandeling
- Klinisch significante exacerbaties
- Klinisch significante ernstige exacerbaties
- Astmagerelateerde sterfte
- Sterfte door andere oorzaken

De gezondheidstoestanden 'dagelijkse astma symptomen' van beide behandelingen bevatten ook symptoomvrije perioden en niet klinisch significante exacerbaties. De volgende dingen zijn aangepast aan het model ten opzichte van het t=0 model en zijn in lijn met wat op t=0 met CFH is overeengekomen:

- 1) Tijdshorizon van 40 jaar in plaats van alleen de 5 jaar behandel periode
- 2) Sterfte door alle oorzaken is toegevoegd, naast de astmagerelateerde sterfte die slechts zelden voorkomt (in het model alleen als zich een ernstige exacerbatie voordoet)
- 3) Cyclusstrengte is verlengd naar 3 maanden, om zo het aantal cycli te verminderen omdat het model nu een tijdshorizon van 40 jaar heeft.
- 4) Kosten zijn aangepast naar 3 maanden in plaats van 2 weken
- 5) Exacerbatie kansen worden iets anders berekend.

In figuur 1 staat het model schematisch weergegeven. Na 16 weken behandeling met omalizumab wordt geëvalueerd of patiënten responderen of niet. Dit wordt gemeten met behulp van de GETE, waarmee artsen bepalen of een patiënt excellent of goed reageert op de behandeling. Responders continueren vervolgens de behandeling en non-responders stoppen met de behandeling. Bij non-responders bepaald het model de kans op events na elke 3 maanden (cyclustuur van 3 maanden). Bij de responders wordt de behandeling voor 5 jaar gecontinueerd, waarna patiënten overgaan op standaard behandeling. De duur van exacerbaties is niet gemeten in de EXPERIENCE studie en is daarom gebaseerd op de INNOVATE trial data en is gemiddeld 14,7 dagen.



Figuur 1 Modelstructuur

De patiënten die in het model starten zijn gemiddeld 40 jaar oud, gebaseerd op de EXPERIENCE data. Het model is gevalideerd door verschillende gezondheidseconomische deskundigen. Het oorspronkelijke model is gevalideerd tijdens het reviewproces van de publicatie.

Conclusie:

De CFH kan zich in het algemeen vinden in de gekozen modelstructuur. De CFH is van oordeel dat beter onderbouwd had moeten worden waar de 5 jaar behandelduur op gebaseerd is.

4.j. Inputparameters

De transitiekansen zoals gebruikt in het Markovmodel zijn gebaseerd op het uitkomstenonderzoek. In tabel 8 staan de inputparameters zoals gebruikt in het t=0 model (INNOVATE data) en het huidige model (EXPERIENCE data). De transitiekansen voor klinisch significante exacerbaties van de EXPERIENCE zijn hoger dan van de INNOVATE studie. Voor de ernstige exacerbaties zijn ze vrijwel gelijk.

Tabel 8 Inputparameters vergelijking INNOVATE en EXPERIENCE

Parameter	INNOVATE (T=0)	EXPERIENCE (T=4)
Jaarlijkse kans op klinisch significante exacerbatie bij standaard behandeling	0,805	2,42
Jaarlijkse kans op klinisch significante ernstige exacerbatie bij standaard behandeling	0,884	0,967
Jaarlijkse kans op klinisch significante exacerbatie bij omalizumab responders	0,393	0,587
Jaarlijkse kans op klinisch significante ernstige exacerbatie bij omalizumab responders	0,205	0,175
Omalizumab relatief risico op klinisch significante exacerbatie	0,489	0,24
Omalizumab relatief risico op klinisch significante ernstige exacerbatie	0,231	0,18
Utiliteit standaard behandeling	0,669	0,611
Utiliteit omalizumab behandeling	0,763	0,779
Utiliteit klinisch significante exacerbatie	0,572	0,572
Utiliteit klinisch significante ernstige exacerbatie	0,326	0,326
Sterftekans na een ernstig klinisch significante exacerbatie	3,109	3,109

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de inputparameters op een aantal punten nader uitgewerkt hadden moeten worden:

- Het aanzienlijke verschil in de jaarlijkse kans op klinisch significante exacerbatie bij de standaard behandeling tussen de INNOVATE en EXPERIENCE studie.
- In de bepaling van de transitiekansen worden de 36 patiënten die niet responderen maar wel het eerste jaar behandeld worden niet meegenomen in de verdere kosteneffectiviteitsanalyse. Dit had nader verklaard moeten worden.

4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- Het meenemen van alle patiënten voor de standaardbehandeling (dus zowel patiënten met en zonder omalizumab in het jaar voor de start met omalizumab)
- Het meenemen van alle patiënten die omalizumab krijgen gedurende de observationele periode van 1 jaar, ongeacht responder of non-responder
- De INNOVATE populatie wordt gebruikt voor de exacerbatie kansen, samen met de utiliteiten van de PERSIST studie¹³ en het zorggebruik van de EXPERIENCE studie
- Als responders worden alleen die patiënten aangemerkt die excellent scores op de GETE: en dus daarop gebaseerde exacerbatie kansen en utiliteiten
- Kosten van alle ziekenhuisopnames worden gerekend bij de klinisch significante ernstige exacerbaties in plaats van bij zowel milde als ernstige exacerbaties
- Percentage discontering kosten en effecten 4% of 1.5% of 0%
- De studie van Watson et al¹⁷ wordt gebruikt voor het bepalen van de astmagerelateerde sterfte kans (2,478% in plaats van 3,108% van Lowhagen et al.¹²) en een percentage van 0% en 1% om te kijken wat de invloed is van een andere astmagerelateerde sterftekans
- Omalizumab kosten gebaseerd op hele vials of voorgevulde spuit in plaats van op mg.
- Omalizumab doseringen gebaseerd op responder doseringen
- Dezelfde utiliteit voor zowel milde als ernstige exacerbaties (beide de milde utiliteit of beide de ernstige utiliteit)
- Duur van omalizumab behandeling verkorten naar 2 jaar en verlengen naar 10 jaar

- Tijdshorizon verkorten naar 5 jaar, 10 jaar en 20 jaar
- Inclusie van routine consult kosten (4 per jaar)
- Inclusie van jaarlijkse voorschrijf kosten in medicatiekosten
- Duur van exacerbaties verkorten naar 10 dagen en verlengen naar 20 dagen
- Startleeftijd verlagen naar 30 jaar en verhogen naar 50 jaar.
- Gebruik van de INNOVATE utiliteiten.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gevoeligheidsanalyses die uitgevoerd worden.

4.1. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De aanvrager deed probabilistische gevoeligheidsanalyses over de exacerbatie kansen (gebaseerd op bètaverdelingen gedefinieerd door alpha en bèta die de kans op succes en falen van het event weergeven), omalizumab responder kansen, likelihood van sterfte (beiden gebaseerd op bèta verdelingen), de verdeling van patiënten over de doseringen (gebaseerd op gammaverdelingen), utiliteiten en zorggebruik (beiden gebaseerd op bètaverdelingen) en kosten (gebaseerd op gammaverdelingen). De relatieve risico's van exacerbaties bij omalizumab zijn gemodelleerd met een lognormale verdeling.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses.

4.m. Scenario analyses

Scenario analyses zijn al besproken onder de univariate gevoeligheidsanalyses.

5. Resultaten doelmatigheidsonderzoek

5.a Incrementele en totale effecten

In het model van de aanvrager worden de effecten gepresenteerd in de vorm van gewonnen levensjaren en QALY 's van de twee behandelarmen (Tabel 9). Behandeling met omalizumab leidt tot 2,08 extra levensjaren en 1,87 extra QALY 's bij geen discontering. Daarnaast zijn de aantallen milde en ernstige exacerbaties per patiënt weergegeven in tabel 9.

Tabel 9 Incrementele effecten van behandeling met omalizumab versus standaard behandeling

	Discontering 1.5%			Discontering 0%		
	Standaard behandeling	Standaard+ omalizumab behandeling	Verschil	Standaard behandeling	Standaard+ omalizumab behandeling	Verschil
Levensverwachting (in jaren)	-	-	-	21,74	23,82	2,08
QALY 's	10,47	12,05	1,58	12,96	14,84	1,87
Aantal klinisch significante exacerbaties per patiënt	53	51	2	53	51	2
Aantal klinisch significante ernstige exacerbaties per patiënt	20	19	1	20	19	1
Sterfte per patiënt	0,66	0,62	0,04	0,66	0,62	0,04

Conclusie:

De CFH heeft twijfels over de grootte van de incrementele effecten van omalizumab behandeling versus standaardbehandeling. De conclusie dat omalizumab behandeling tot 2 extra levensjaren leidt, is onvoldoende onderbouwd. Er is met name onduidelijkheid over de vaststelling van de sterftcijfers per patiënt. Deze onduidelijkheid over de vaststelling van de sterftcijfer en de grote rol van deze sterftcijfers op de vaststelling van de incrementele effecten is ook eerder aan de orde gesteld in de NICE rapportage over omalizumab.¹⁸ Meer uitleg betreffende deze resultaten had aan het dossier moeten worden toegevoegd.

5.b Incrementele en totale kosten

In tabel 10 staan de kosten per type zorggebruik beschreven na het eerste jaar, het tweede jaar en later.

Tabel 10 Kosten per type zorggebruik onderverdeeld naar jaren van behandeling

	Standaard behandeling			Standaard+ omalizumab behandeling		
	Jaar 1	Jaar 2	Latere jaren	Jaar 1	Jaar 2 tot 5	Latere jaren *
Medicatie per jaar per patiënt	€1.498	€1.498	€ 1.498	€ 18.263	€ 18.263	€ 1.498
Ernstige exacerbaties (per event)	€1.308	€1.308	€ 1.308	€ 1.308	€ 1.308	€ 1.308
Milde exacerbaties (per event)	€1.316	€1.316	€ 1.316	€ 1.316	€ 1.316	€ 1.316
Ziekteverzuim (per jaar per patiënt) na 5 jaar	€1.011	€1.011	€ 1.011	€ 1.011	€ 1.011	€ 1.011

Tabel 11 beschrijft de totale en incrementele kosten van standaard behandeling ten opzichte van behandeling met omalizumab. Bij een disconteringspercentage van 4% blijkt dat omalizumab toevoeging leidt tot € 55.860 meer kosten dan standaardbehandeling alleen over een periode van 50 jaar.

Tabel 11 Incrementele en totale kosten van behandeling met omalizumab versus standaard behandeling

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	Standaard behandeling	Standaard+ omalizumab behandeling	Vershil	Standaard behandeling	Standaard+ omalizumab behandeling	Vershil
Totale kosten	€ 89.436	€ 146.323	€ 56.887	€ 147.310	€ 215.142	€ 67.832

5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De kosteneffectiviteitsratio van omalizumab add-on behandeling ten opzichte van standaardbehandeling alleen is € 35.905 per QALY (tabel 12).

Tabel 12 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's omalizumab versus standaardbehandeling

ICER	Discontering	Geen discontering
Incrementele kosten per QALY	€ 35.905	€ 36.241
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 34.932	€ 32.637

5.d Univariate gevoeligheidsanalyses

De volgende parameters lijken van sterke invloed op de definitieve resultaten: de tijdshorizon van het model (5 jaar: ICER wordt €67.641 per QALY; 10 jaar: ICER wordt € 54.151 per QALY) en de astmagerelateerde sterftkans (0%: ICER wordt €80.332 per QALY; 1%: ICER wordt €50.855 per QALY). Als een gezondheidszorgperspectief gehanteerd wordt (de indirecte niet-medische kosten

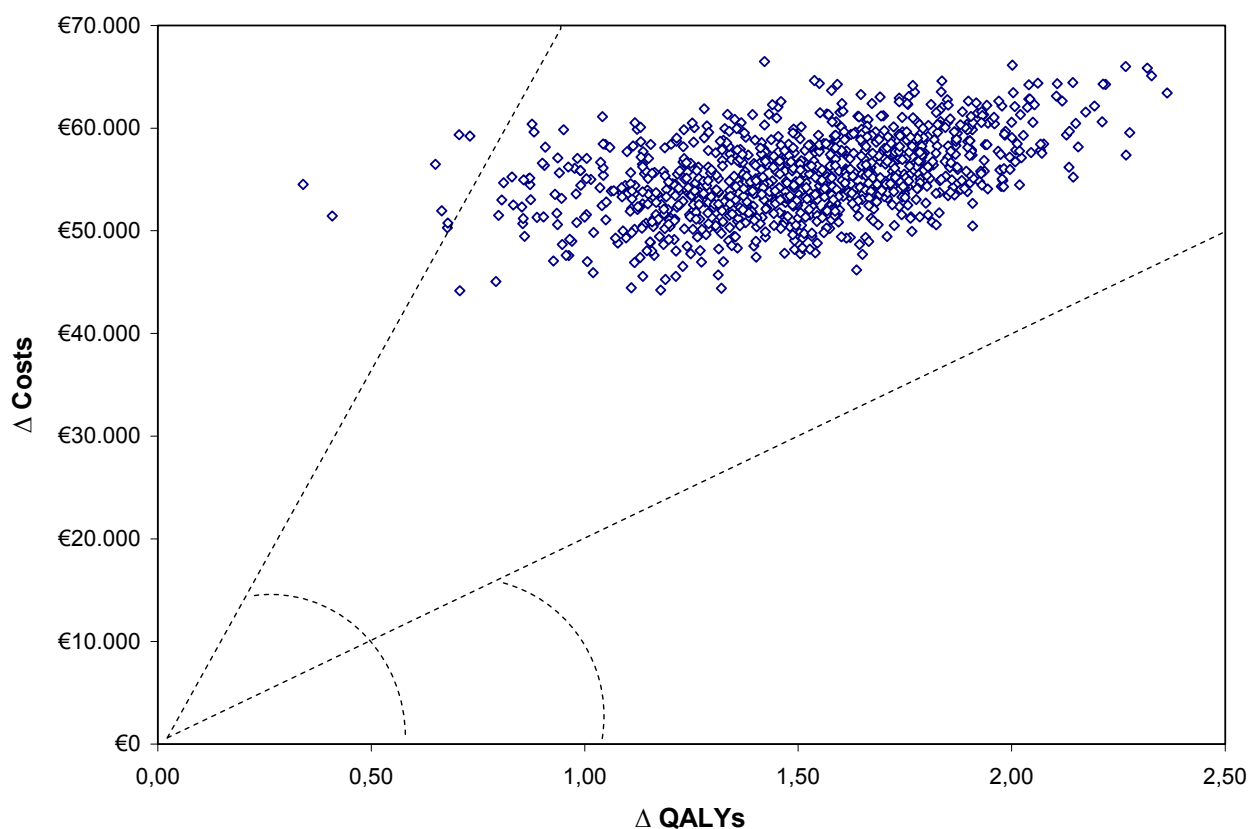
worden dan niet geïncludeerd) en de behandelduur verkort wordt van 5 naar 2 jaar blijkt de ICER te stijgen naar €86.762 per QALY. In dezelfde gevoeligheidsanalyses vanuit maatschappelijk perspectief is die invloed er niet.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat het verschil in impact van verkorte behandelduur tussen beide perspectieven beter verklaard had moeten worden.

5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses (bepaald op basis van het gezondheidszorg perspectief) blijkt dat naar alle waarschijnlijkheid 43% van de ICER 's onder de € 37.000 per QALY ligt en 76% onder de € 44.000 per QALY (figuur 2).



Figuur 2 Scatter plot van de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de aanvrager de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse goed heeft beschreven. Het is nu duidelijk hoe de resultaten geïnterpreteerd moeten worden. Dit is echter de probabilistische gevoeligheidsanalyse op basis van het gezondheidszorgperspectief. De analyse met inclusie van indirecte niet-medische kosten (maatschappelijk perspectief) ontbreekt.

6. Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat het gebruik van omalizumab klinisch effectief is voor de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma in de klinische praktijk. Dit baseren zij o.a. op de resultaten van een observationeel uitkomstenonderzoek dat onderdeel uitmaakt van een internationaal

onderzoek (EXPERIENCE studie). Behandeling van omalizumab add-on behandeling wordt vergeleken met hetzelfde historische cohort 12 maanden voor de start van behandeling.

De CFH concludeert dat de doeltreffendheid van het gebruik van omalizumab voor de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma in de klinische praktijk onvoldoende door de aanvrager onderbouwd is. De CFH merkt het volgende op bij het uitkomstenonderzoek van de aanvrager:

- Er bestaat nog onduidelijkheid over de verschillen in baseline gegevens tussen de EXPERIENCE studie uitgevoerd in Nederland en uitgevoerd in andere landen. Op basis van de beschikbare gegevens zijn er aanwijzingen dat de Nederlandse patiëntenpopulatie een betere conditie heeft dan in andere landen (zie ook het farmacotherapeutisch rapport).
- De studiepopulatie is op een aantal punten niet inzichtelijk gemaakt: de representativiteit voor de Nederlandse situatie, een ontbrekende beschrijving van de in- en exclusiecriteria, een flowchart met patiëntselectie ontbreekt.
- Data na 8 maanden behandeling wordt vergeleken met data tot 12 maanden voor start behandeling. Voor de analyse van klinische uitkomstmaten had voor dit verschil gecorrigeerd moeten worden.
- Ook bij deze interim-analyse hadden voldoende statistische bewerkingen moeten worden uitgevoerd om de resultaten te onderbouwen.
- Een goede beschrijving hoe de kosten van 8 maanden naar 12 maanden geëxtrapoleerd zijn, ontbreekt.
- De twee benaderingswijzen voor de kostenschattingen hadden beter beschreven moeten worden, inclusief overeenkomsten en verschillen.

De aanvrager claimt dat omalizumab een kosteneffectieve behandeling is in vergelijking met de standaard behandeling (€35.905 per QALY). De CFH merkt het volgende op bij de kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager:

- Een goede onderbouwing voor de behandelduur van 5 jaar als input in het model ontbreekt.
- De onderbouwing van de hoge gebruikte astmagerelateerde sterftekans is onvoldoende.
- Het is onduidelijk in hoeverre de patiënten in de controle groep (standaardbehandeling) dezelfde patiënten betreffen als de interventiegroep (omalizumab) en in hoeverre de patiënten in de klinische analyse dezelfde zijn als in de kostenanalyse.
- Het resultaat dat de jaarlijkse kans op exacerbaties bij standaardbehandeling in het uitkomstenonderzoek aanzienlijk is toegenomen ten opzichte van de INNOVATE studie is slechts beperkt toegelicht.
- De onderbouwing van de schattingen van de incrementele effecten is onvoldoende.

Oordeel CFH over claim van de aanvrager:

Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek en kosteneffectiviteitanalyses van de aanvrager vindt de CFH de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van omalizumab gebruik bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma in de Nederlandse klinische praktijk onvoldoende onderbouwd.

7. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport omalizumab versie CFH 23-6-06, CVZ
2. Vraagstelling doelmatigheidstoets omalizumab versie CFH 23-6-06, CVZ
3. Persoonlijke communicatie van de 'sectie kinderlongziekten' van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde.
4. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (2e herziening). Huisarts Wet 2007;50(11):537-51.
5. Farmacotherapeutisch Kompas 2011 <http://www.fk.cvz.nl/>
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009. www.ginasthma.org
7. Dewilde, S., et al., The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. Curr Med Res Opin, 2006. 22(9): p. 1765-76.
8. Humbert, M., et al., Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy, 2005. 60(3): p. 309-16.
9. SmPC, Xolair, Novartis, Editor. 2010.

10. Brusselle, G., et al., "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*, 2009. 103(11): p. 1633-42.
11. CBS. [cited december 2010]; Available from: www.cbs.nl.
12. Lowhagen, O., et al., Experience of an emergency mobile asthma treatment programme. *Resuscitation*, 1997. 35(3): p. 243-7.
13. van Nooten, F., C. Thompson, and R. Brown, Analysis of the EQ-5D applying Dutch utilities using the PERSIST study asthma data report. 2010, United BioSource Corporation.
14. Lloyd, A., D. Price, and R. Brown, The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J*, 2007. 16(1): p. 22-7.
15. Hakkaart et al. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010, College voor Zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie 2010.
16. NZa tarieflijsten. <http://ctg.bit-ic.nl/Nzatarieven/top.do>. Accessed December 20, 2010
17. Watson L, Turk F, James P et al (2007). Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*;101:1659-64.
18. Asthma (uncontrolled) Omalizumab. Omalizumab for severe persistent allergic asthma. NICE guidance TA133. Aug 2010. <http://guidance.nice.org.uk/TA133>

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: omalizumab (Xolair®)

Aanvraag: T=4

Besproken op: 09-05-2011 en 25 juli 2011

09 mei 2011

Agendapunt 4

Omalizumab (Xolair®; T=4) CFH 170/3

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van omalizumab voor ernstig aanhoudende allergische astma op t=4. Bij de beoordeling op t=0 in 2006 concludeerde de Commissie dat omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergische astma, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige exacerbaties. Bij de herbeoordeling op t=4 zijn twee placebogecontroleerde studies meegenomen (een post-hoc analyse en een studie bij kinderen van 6-12 jaar met ernstig aanhoudende allergische astma), twee meta-analyses, vier observationele studies (uitgevoerd buiten Nederland) en een uitkomstenstudie (gegevens uit Nederland).

FT-rapport

De Commissie stelt voor duidelijker naar voren te laten komen dat omalizumab toegevoegd wordt aan de standaardbehandeling. Ook dient de indicatie voor kinderen duidelijker omschreven te worden. De Commissie sluit zich aan bij de vraag van het CVZ aan de fabrikant om alsnog de statistiek voor de EXPERIENCE-studie uit te voeren. De Commissie zou ook van de fabrikant willen weten in hoeverre de patiëntenpopulatie van de EXPERIENCE studie representatief is voor de Nederlandse klinische praktijk en wat de reden is dat de Nederlandse gegevens van 12 maanden voor de studie afwijken van de gegevens uit de andere landen. Bij de observationele studies is lastig te beoordelen wat het farmacologisch effect is naast andere effecten zoals natuurlijk beloop. Mede hierom dient het genoemde placebo-effect genuanceerd te worden en in perspectief te worden geplaatst. Daarnaast pleit de Commissie voor eenduidig gebruik van de indicatie (persisterend of aanhoudend). In 2009 is de geregistreerde indicatie van omalizumab verruimd naar toepassing bij kinderen in de leeftijd van 6-12 jaar met ernstig aanhoudende allergische astma. De Commissie stelt voor om een commissielid te raadplegen over het aanpassen van het CFH-advies voor gebruik bij kinderen. Vervolgens zal het naar de beroepsgroep (sectie kinderlongziekten van de NVK) gestuurd worden.

Feitelijk kostenbeslag

De totale kosten van omalizumab bij de behandeling van ernstig aanhoudende allergische astma bedragen tussen de 7 en 7,6 miljoen euro en voldoen hiermee aan het kosten criterium van > 2,5 miljoen euro. De kosten zijn gebaseerd op de omzetgegevens, omdat omalizumab slechts voor één indicatie geregistreerd staat. Daarnaast is op twee manieren een schatting gemaakt van het aantal patiënten die omalizumab gebruikten op t=3. De Commissie geeft aan dat bij de tweede manier waar de kosten zijn bepaald op basis van het vierde kwartaal van 2010, seizoensinvloeden een rol kunnen spelen. De Commissie vindt de opmerking dat de beroepsgroep (NVALT) vindt dat het aantal van 736 patiënten goed overeenkomt met de werkelijkheid te zacht. Bij de NVALT zal nagevraagd worden of ze akkoord gaan met deze uitspraak. Tenslotte vraagt de Commissie zich af of in de schatting van 736 patiënten ook rekening is gehouden met de 40% non-responders zoals resulteert uit het uitkomstenonderzoek. Dit zal nagevraagd worden bij de aanvrager.

Uitkomstenonderzoek en kosteneffectiviteit

Er is gebruik gemaakt van gegevens uit de EXPERIENCE-studie waarin add-on behandeling met omalizumab vergeleken is met best ondersteunende zorg. Dit is een internationaal prospectief observationele open-label studie met historische controle. De kosteneffectiviteitsanalyse is gedaan op basis van een Markov-model met zoveel mogelijk input uit het uitkomstenonderzoek.

De interim-resultaten na 8 maanden laten een afname van het aantal exacerbaties zien en een verbetering van de kwaliteit van leven. De Commissie vindt de behandelde patiëntenpopulatie onvoldoende inzichtelijk en een verantwoording van patiëntenaantallen ontbreekt. De Commissie stelt voor dat de aanvrager een flowchart toevoegt. De Commissie gaat ermee akkoord dat de utiliteiten zijn gebaseerd op een Belgische studie. Echter de utiliteit van beste ondersteunende zorg is bepaald op gegevens van slechts 9 patiënten. De aanvrager zal dit inzichtelijker moeten maken. De genoemde astma-gerelateerde sterfte van 3% lijkt de Commissie erg hoog en heeft een aanzienlijke invloed op de incrementele kosteneffectiviteitsratio's. De aanvrager zal dit beter moeten onderbouwen. De Commissie wijst erop dat als sterfte een grote rol speelt, hiervoor gecorrigeerd moet worden aangezien de voornaamste winst de levensverwachting is. Daarnaast zal de verklaring van toename van de kans op exacerbaties tussen de verschillende studies worden nagevraagd bij de fabrikant. De Commissie vindt de probabilistische sensitiviteitsanalyse goed beschreven en de conclusie hieromtrent kan daarom verwijderd worden.

Besluit

De Commissie sluit zich aan bij de door het CVZ geformuleerde vragen in de rapporten aan de fabrikant. Experts zullen worden geconsulteerd over de indicatie. De Commissie gaat akkoord met de schatting van de ziektelast na toevoegen van de tijdsrelatie, omdat sprake is van een aandoening die aanvalsgewijs optreedt.

25 juli 2011

Agendapunt 7

omalizumab (Xolair®; t=4) CFH 173/5

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van omalizumab voor de behandeling van ernstig aanhoudend allergisch astma. Reacties zijn ontvangen van de fabrikant, van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en een gezamenlijke reactie van het Astma Fonds, de Vereniging Nederland Davos, de Long Alliantie Nederland en de Nederlandse Vereniging voor Longziekten en Tuberculose.

Discussie

De Commissie is van mening dat zij naar aanleiding van de gestelde vragen aan de fabrikant onvoldoende gegevens heeft ontvangen over het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse en vindt de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit onvoldoende onderbouwd. In het CFH-advies zal duidelijker worden gesteld welke plaats omalizumab heeft in de behandeling van ernstig aanhoudend allergisch astma (actiepunt 2).

Besluit

De Commissie blijft bij haar besluit van therapeutische meerwaarde, evenals bij haar besluit dat het feitelijk kostenbeslag voldoet aan het kostencriterium. De Commissie besluit daarentegen dat het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse onvoldoende zijn uitgewerkt.