

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

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
8 maart 2012

Ons kenmerk
ZA/2012027484

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Zaaknummer
2011032874

Onderwerp
rituximab (Mabthera®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake rituximab (Mabthera®) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel 'Dure Geneesmiddelen' bij CVZ gedeponereerd in een brief van 25 mei 2011 (MP/mp/11.0406). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van rituximab (Mabthera®) als onderhoudsbehandeling bij folliculair lymfoom (FL) dat respondeert op inductietherapie.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt als volgt. Bij de onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom bij patiënten die responderen op een eerstelijns inductietherapie heeft rituximab een therapeutische meerwaarde in vergelijking met observatie.

Behandeling met rituximab kost maximaal circa € 11.572,- per patiënt per jaar (uitgaande van een dosis van 375 mg/m² lichaamsoppervlakte eenmaal per 2 maanden). Bij 360 nieuwe patiënten per jaar en een behandelduur van twee jaar bedragen de jaarlijkse kosten van rituximab voor de eerstelijns onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom circa 8 miljoen euro. Deze omzet wordt bereikt in het tweede jaar nadat de eerste patiënten met een onderhoudsbehandeling met rituximab beginnen. De kostenprognose van rituximab als onderhoudsbehandeling bij folliculair lymfoom dat respondeert op eerstelijns inductietherapie voldoet hiermee aan het kostencriterium voor voorlopige opname, nl. 2,5 miljoen euro per jaar.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voorlopig voldoende is uitgewerkt om op basis van de beschreven modelstudie en uitkomstenonderzoek een uitspraak te kunnen doen over zowel de doelmatigheid als de doeltraffende toepassing over 4 jaar. Een positief oordeel over de doelmatigheid bij herbeoordeling blijft uiteraard

afhankelijk van de vraag of er daadwerkelijk antwoorden worden gegeven op de gestelde vragen in de vraagstelling doelmatigheidstoets en of die antwoorden op het moment van herbeoordeling ook als afdoende worden bestempeld.

De CFH adviseert de aanvrager bij de uitvoering van doelmatigheidsonderzoek aandacht te besteden aan de volgende aspecten:

- 1) Het is van belang voldoende gegevens te verzamelen voor utiliteiten van de behandelde patiënten en de controle-groep. Ook zijn op t=4 voldoende gegevens nodig van de covariaten die bepalend zijn om wel of niet tot eerstelijns rituximab onderhoudsbehandeling over te gaan.
- 2) Nadere effectiviteitsgegevens (progressievrije overleving, algehele overleving en utiliteiten) voor de Nederlandse situatie, dienen in het uitkomstenonderzoek bepaald te worden en in het model geanalyseerd te worden.
- 3) De aanvrager dient het model dusdanig aan te passen dat op t=4 de scenario analyse voor de tweede lijns behandeling en de mogelijke kosteneffectiviteit van de eerstelijns onderhoudsbehandeling met rituximab door de beoordelaar nagegaan kan worden.
- 4) De aanvrager dient op t=4 de gevoeligheidsanalyses voor de klinische parameters te herhalen, met name voor de kritische parameters.

Het CVZ concludeert dat de NZa het product rituximab voor de eerstelijns onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom aan de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen kan toevoegen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport rituximab (MabThera®) bij de indicatie 'onderhoudsbehandeling voor patiënten met folliculair lymfoom die responderen op eerstelijns inductietherapie'.

Geneesmiddel Rituximab. Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie, 10 mg/ml. Flacons van 10 ml en 50 ml.

Geregistreerde indicaties

Non-hodgkinlymfoom: Als behandeling bij nog niet eerder behandeld stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met (CVP) chemotherapie. **Als onderhoudsbehandeling bij folliculair lymfoom (FL) dat respondeert op inductietherapie [deze beoordeling].** Als monotherapie bij stadium III-IV folliculair lymfoom dat chemoresistent is of bij een tweede of volgend recidief na chemotherapie. In combinatie met CHOP-chemotherapie bij CD20 positief diffuus grootcellig B-cel non-hodgkinlymfoom.

Chronisch lymfatisch leukemie: Onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie in combinatie met chemotherapie.

Reumatoïde artritis: In combinatie met methotrexaat bij volwassenen met ernstige actieve reumatoïde artritis met een inadequate respons op of intolerantie voor één of meer TNF- α -blokkerende middelen.

Dosering. Onderhoudstherapie bij patiënten met folliculair lymfoom die responderen op eerstelijns inductietherapie: 375 mg/m² lichaamsoppervlak eenmaal per 2 maanden via een i.v. infusie, beginnend 2 maanden na de laatste dosis van de inductietherapie. Behandelen totdat progressie van de ziekte optreedt of gedurende maximaal 2 jaar.

Werkingsmechanisme. Rituximab is een chimerisch muis/humaan monoklonaal antilichaam. Rituximab bindt specifiek aan het antigeen CD20 dat zich bevindt op het oppervlak van zowel normale als maligne B-lymfocyten. Via een aantal immunologische stappen, waaronder ADCC (antilichaam afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit), CDC (complement afhankelijke cytotoxiciteit) en apoptose wordt de CD20-positieve B-cel gedood.

Opmerking. Rituximab is op de beleidsregel dure geneesmiddelen van de NZa (BR/CU 2017, versie van 6 september 2011) opgenomen voor meerdere indicaties: folliculair lymfoom, DLBCL in combinatie met CHOP, reumatoïde artritis, onbehandelde en recidiverende/refractaire CLL in combinatie met chemotherapie. De huidige beoordeling gaat over de indicatie onderhoudstherapie voor patiënten met folliculair lymfoom die responderen op eerstelijns inductietherapie. De indicatie onderhoudstherapie voor patiënten met *recidiverend of refractair* folliculair lymfoom die responderen op eerstelijns inductietherapie [met chemotherapie, al dan niet in combinatie met MabThera] is reeds in 2006 beoordeeld.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Bij patiënten met folliculair lymfoom die responderen op een eerstelijns inductietherapie verlengt de onderhoudsbehandeling met rituximab de progressievrije overleving significant in vergelijking met een afwachtend beleid. Na een mediane follow-up van 36 maanden is bij de rituximab groep 75% van de patiënten nog progressievrij in vergelijking met 58% bij de groep die alleen werd geobserveerd. Verder is de tijd tot de volgende lymfoom behandeling en de tijd tot de volgende chemotherapie na de onderhoudsbehandeling met rituximab significant verlengd ten opzichte van observatie. Het is niet aangetoond dat de algehele overleving wordt verlengd door rituximab onderhoudstherapie, ook kan er geen statistisch significant verschil in de kwaliteit van leven worden gemeten.

Ongunstige effecten. Bij de behandeling met rituximab komen ernstige bijwerkingen vaker voor dan bij de vergelijkende observatiegroep. De belangrijkste bijwerkingen van rituximab betreffen infusiegerelateerde reacties, infecties en cardiovasculaire aandoeningen. Er is één geval gemeld van hepatitis B reactivatie met dodelijke afloop.

Ervaring. De ervaring met rituximab is ruim.

Toepasbaarheid. Ter voorkoming van ernstige infusiereacties dient rituximab te worden toegediend door een ervaren arts in een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met overgevoeligheid voor muizenewitten, actieve infecties, immuungecompromitteerde status, ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) of ongecontroleerde hartaandoeningen.

Gebruiksgemak. Rituximab wordt via een intraveneuze infusie toegediend.

Eindconclusie. Bij de onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom bij patiënten die responderen op een eerstelijns inductietherapie heeft rituximab een therapeutische meerwaarde in vergelijking met observatie.

1. Aandoening

Ontstaanswijze^{1 2}

De non-hodgkinlymfomen (NHL) vormen de grootste groep maligniteiten (40-50%) binnen het scala van hemato-oncologische aandoeningen. De meeste vormen van NHL ontstaan in B-lymfocyten (90%) en slechts een beperkt percentage vindt zijn oorsprong in de T-cel. Nadat de diagnose op basis van een lymfeklierbiopsie is gesteld, dient uitvoerig stageringsonderzoek plaats te vinden om het juiste stadium van de ziekte vast te stellen (Ann Arbor stadium I tot IV; zie onder het kopje over ernst/stadiëring). Bij de meeste patiënten beperkt de ziekte zich niet tot één lymfeklierstation, maar zijn meerdere klieren aangetast en ook vaak niet-lymfatische organen. Systemische behandeling met chemotherapie en/of immuuntherapie is in dat geval ook vrijwel altijd geïndiceerd. Niet behandelen kan binnen 6 maanden tot de dood leiden.

Het folliculair lymfoom (FL) representeert in Nederland ongeveer 20-30% van alle NHL's. Het wordt ook wel indolent lymfoom genoemd vanwege de langzame tumorgroei. Omdat de ziekte nauwelijks symptomen veroorzaakt, wordt deze vaak laat ontdekt. In 90% van de patiënten is de ziekte ten tijde van de diagnose in meerdere lymfeklierstations aanwezig (Ann Arbor stadium III of IV); bij 55% van de patiënten is het beenmerg ook aangetast. Doorgaans is folliculair lymfoom niet te genezen. Ziekteprogressie doet zich vaak voor 3-5 jaar na de initiële behandeling. Opeenvolgende behandelingen kunnen leiden tot steeds kortere periodes van remissie omdat de lymfoomcel resistent wordt tegen de beschikbare behandelingen.

B-cel non-hodgkinlymfomen worden onder meer gekarakteriseerd door het voorkomen van een aantal kenmerkende eiwitten, waaronder het transmembraan antigeen CD20. Dit antigeen komt tot expressie bij meer dan 95% van alle B-cel non-hodgkinlymfomen en wordt aangetroffen op zowel de normale als maligne B-cel.

Rituximab is een genetisch geconstrueerde, chimerische muis/humaan monoklonaal antilichaam. Het Fab-domein van rituximab bindt aan het CD20 antigeen op B-lymfocyten en het Fc-domein kan immunologische effectorfuncties activeren, resulterend in lysis en celdood van B-cellen.

Symptomen

Een deel van de patiënten met een non-hodgkinlymfoom heeft weinig klachten en meldt zich met een of meerdere opgezette lymfeklier(en), die langzame tumorgroei vertonen. Als er wel klachten zijn, kunnen die bestaan uit plaatselijke of algemene klachten. Plaatselijke klachten worden bepaald door de lokalisatie van het NHL. Bij algemene symptomen kan er sprake zijn van onbegrepen ernstig gewichtsverlies (> 10 % van het oorspronkelijke gewicht) bij meestal goede eetlust, profuus nachtzweeten (kletsnat wakker worden waarbij kleding en beddengoed verschoond moet worden) of onbegrepen koorts. Dit zijn de zogenaamde B-symptomen.

Prevalentie/incidentie

Prevalentie

Volgens cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland³ bedroeg op 1 januari 2010 de 10-jaarsprevalentie van NHL 19.462. Dit houdt in dat bij 19.462 mensen in de periode van 1 januari 2000 tot 1 januari 2010 ooit een vorm van NHL is vastgesteld. Een deel hiervan (11.139) is gediagnosticeerd als indolent B-cel non-hodgkinlymfoom of chronisch lymfatisch leukemie (CLL). Specifieke gegevens over de prevalentie van folliculair lymfoom is via de site niet beschikbaar.

Incidentie

Volgens het EPAR van rituximab⁴ zijn er per jaar circa 74.800 nieuwe gevallen van NHL (alle typen) in Europa. Hiervan zijn er ongeveer 16.500 nieuwe gevallen van folliculair lymfoom (22%). In Nederland waren 3863 nieuwe gevallen van NHL in 2010 vastgesteld (cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland³). Ervan uitgaande dat het folliculair lymfoom 22% van alle NHL's beslaat, kan de incidentie van folliculair lymfoom in Nederland worden geschat op 850 personen per jaar.

Ernst/stadiëring

Non-hodgkinlymfoom wordt ingedeeld volgens de Ann Arbor-stadiumindeling¹.

	Stadium omschrijving
I	Ziekte beperkt zich tot één lymfeklierstation
I-E	Ziekte beperkt zich tot één extranodale lokalisatie
II	Ziekte in meer dan één lymfeklierstation, maar beperkt tot één zijde van het diafragma
II-E	Ziekte in één extranodale lokalisatie met één of meer klierstations aan dezelfde zijde van het diafragma
III	Ziekte in lymfeklierstations aan beide zijden van het diafragma
IV	Uitgebreide ziekte in één of meer extranodale organen met of zonder nodale lokalisaties

Toevoeging A = geen B-symptomen; toevoeging B = wel B-symptomen; toevoeging E = extranodale lokalisatie (bijvoorbeeld alleen lokalisatie in de huid, stadium I-E)

Verder is de *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) ontwikkeld als indicator voor de prognose. De FLIPI is in 2004 geïntroduceerd op basis van klinische kenmerken die ten tijde van diagnose zijn verzameld van meer dan 4.000 patiënten met folliculair NHL, welke – in internationale klinische onderzoeken – minstens vijf jaar waren gevolgd. Dit leverde vijf ongunstige prognostische factoren op: ouder dan 60 jaar, Ann Arbor stadium III of IV, anemie (Hb < 7.5 mmol/l), meer dan vier aangedane lymfeklierstations en een verhoogd serum-LDH-gehalte (LDH>ULN).

Drie risicogroepen worden op basis van deze index onderscheiden: laag risico (0-1 factor, 36% van de patiënten), intermediair risico (2 factoren, 37% van de patiënten) en hoog risico (3 of meer ongunstige factoren, 27% van de patiënten). De vijfjaarsoverleving bedraagt respectievelijk 91%, 78% en 53%. Een recenter studie (2006) bevestigde deze data⁵: bij 67% van de patiënten in de hoge risicogroep faalt de therapie binnen 2 jaar (*time to treatment failure*; TTF), een significant verschil met de lage risicogroep of de intermediaire groep (respectievelijk 92% en 90%; P<0.001).

Behandeling

Door de Lymfoom werkgroep van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) zijn richtlijnen⁶ opgesteld voor de behandeling van folliculair lymfoom (versie 1.0 februari 2011; zie ook schema op pagina 5).

Initiële behandeling

- ❖ stadium I of beperkt stadium II: radiotherapie (IF-RT 36 Gy)
- ❖ stadium (II), III-IV
 - geen symptomen: afwachtend beleid bij alle leeftijden.
 - bij FLIPI score 0-2: 8X R-CVP en bij FLIPI score 3-5 kan 6X R-CHOP worden overwogen; daarna rituximab onderhoudsbehandeling gedurende 2 jaar.
 - oudere patiënten bij wie R-CVP niet haalbaar is: rituximab + chloorambucil.

R-CVP : rituximab - cyclofosfamide - vincristine - prednison

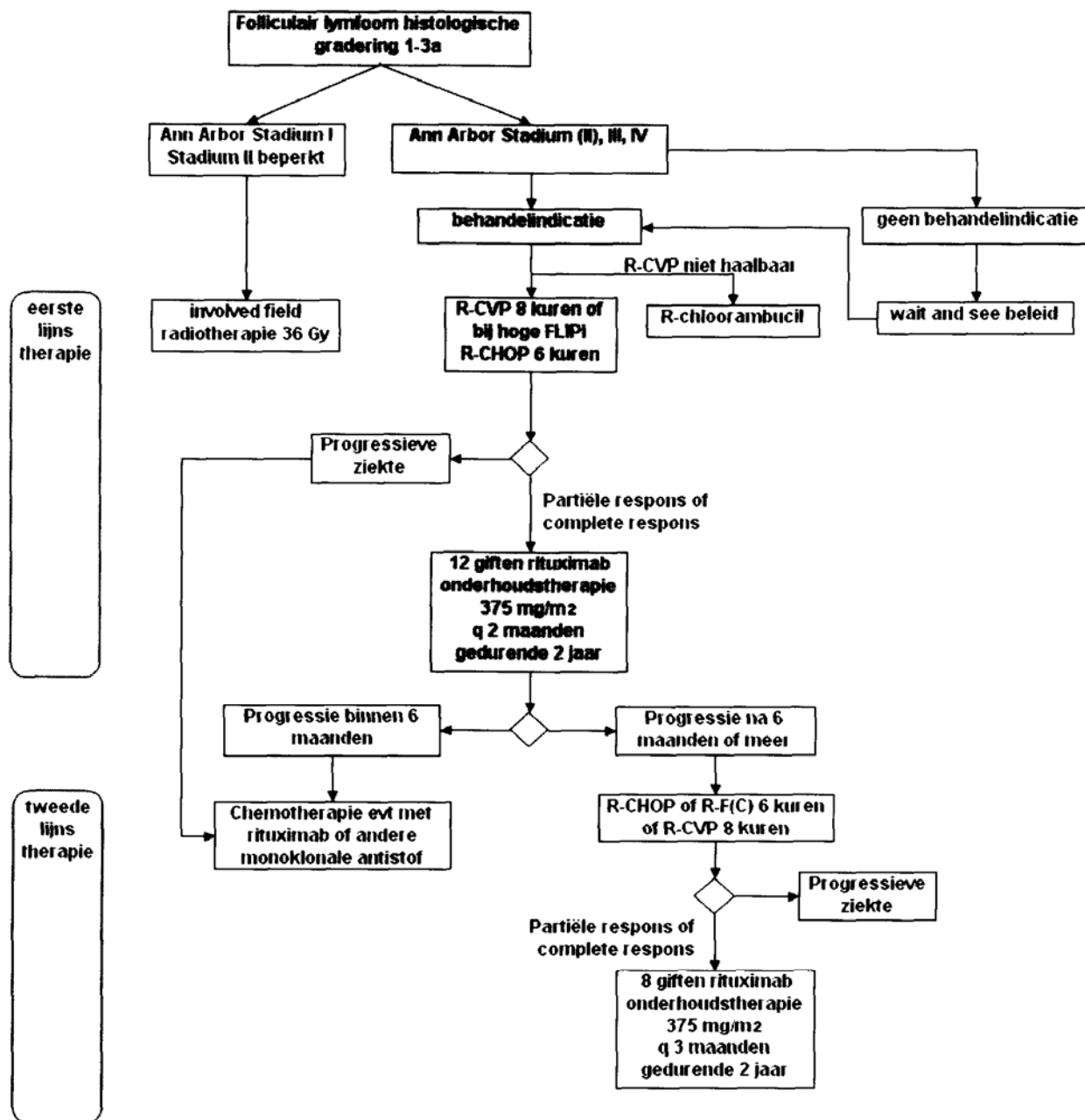
R-CHOP : rituximab - cyclofosfamide - doxorubicine - vincristine - prednison

Eerste recidief na (immuno)chemotherapie:

- herhalen van het tot dan toe meest succesvolle regime. Als recidief/progressie optreedt binnen 6 maanden na een rituximab-bevattende therapie, kan de patiënt als rituximab-refractair worden beschouwd.
- 6X R-CHOP of 6X R-fludarabine(cyclofosfamide); in geval van een complete respons of partieel respons rituximab onderhoudsbehandeling elke 3 maanden gedurende maximaal 2 jaar, of
- bij geringe tumorlast en contra-indicaties voor chemotherapie kan rituximab monotherapie worden overwogen.

Schema: Behandeling van Folliculair lymfoom.
Bron: dossier van Roche, gebaseerd op richtlijn HOVON⁶

Farmacotherapeutisch dossier voor rituximab (MabThera[®])



Figuur 2. Behandelingschema eerste en tweedelijns behandeling folliculair lymfoom (gebaseerd op ref 5).

2. Beoordelingsmethode

De indicatie 'onderhoudstherapie voor patiënten met *recidiverend of refractair* folliculair lymfoom die responderen op eerstelijns inductietherapie al dan niet in combinatie met rituximab' is reeds in 2006 door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) beoordeeld.⁷

De huidige te beoordelen indicatie van rituximab betreft de toepassing als onderhoudstherapie bij patiënten met folliculair lymfoom, die een (partiële of complete) respons hebben op de initiële (eerstelijns)inductietherapie. Het gaat dus om patiënten die niet refractair zijn en ook geen recidief hebben.

2a Keuze vergelijkende behandeling

De te beoordelen indicatie is de onderhoudstherapie met rituximab bij niet-refractaire en niet-recidiverende patiënten met folliculair lymfoom die responderen op een eerstelijns inductietherapie. Conform de richtlijn gaat het om patiënten die voor het eerst zijn behandeld met een inductie chemotherapie (R-CVP, R-CHOP of R-Chloorambucil) en op deze eerstelijnsbehandeling een partiële of complete respons vertonen.

Voor het vaststellen van de therapeutische waarde van rituximab als onderhoudsbehandeling voor patiënten met folliculair lymfoom die responderen op eerstelijns inductietherapie is vergeleken met best ondersteunende zorg (observatie).

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 in oktober 2011 uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane*. De volgende zoektermen werden gebruikt: rituximab and maintenance, follicular lymphoma. Als belangrijkste bevinding werd 1 Cochrane review gevonden die niet in het dossier aanwezig was. Het gaat om de review "*Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma*" van Vidal et al.⁸ (tabel 2) en een aanvullende publicatie over de update van deze systemisch review⁹. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1: Klinische studie(s) betrokken bij de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksopzet (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle (MR en OBS)¥	follow-up duur	belangrijkste uitkomstmaten %	Kans op bias
		aantal	Kenmerken				
Salles 2011 (PRIMA-studie) [21]	Open label, gerandomiseerd fase 3 trial (B) analyse: ITT	Inductie fase: 1217; randomisatie: 1019; (M)ITT populatie.	Niet eerder behandelde FL* (histologisch graad 1-3a) met behandel indicatie. ECOG schaal ≤2 en levensverwachting > 6 mnd. PR [§] of CR op een inductie therapie#: R-CHOP (769), R-CVP (222) of R-CFM (28). Leeftijd: 57 jaar [26-79] bij MR en 55 [22-84] jaar bij OBS¥.	MR (n=505; 375 mg/m ² rituximab eens per 8 weken gedurende 2 jaar na inductie therapie) Observatie (n=513)	36 mnd (IQR 30-42 mnd) (2 jaar MR plus 1 jaar erna)	Primair: PFS secundair: EFS, OS, TTNLT, TTNCT, respons aan het einde van de behandeling, mate van transformatie bij eerste relaps, QoL.	Open label bij inductie fase. Omvat ook Ann Arbor categorie I (7 gevallen in OBS en 15 bij MR); volgens HOVON richtlijn past hier een afwachtend beleid bij.

*FL: folliculair lymfoom; ¥MR: onderhoudsbehandeling (maintenance) met rituximab; OBS: observatie; &CR: compleet respons; PR: partieel respons.

R-CHOP: rituximab - cyclofosfamide - doxorubicine - vincristine - prednison;

R-CVP: rituximab - cyclofosfamide - vincristine - prednison; of

R-CFM: rituximab - cyclofosfamide - fludarabine - mitoxantron.

% Progression free survival (PFS), event-free survival (EFS), overall survival (OS), time to next anti-lymphoma treatment (TTNLT), time to next chemotherapy treatment (TTNCT), Quality of life (QoL).

Tabel 2. Aanvullende onderzoeksgegevens die tevens zijn betrokken bij de beoordeling

<i>1° auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>Onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>Patiënten</i>	<i>interventie en controle (MR en OBS)‡</i>	<i>follow-up duur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten (afkortingen zie onder tabel 1)</i>	<i>Kans op bias</i>
		<i>Aantal</i>	<i>Kenmerken</i>			
Hochster 2009 (ECOG 1496 studie) [22]&	Open label, gerandomiseerd fase 3 onderzoek (B)	311 patiënten waaronder 282 met FL	Niet eerder behandelde indolente lymfomen (graad III-IV), die na een CVP inductie therapie stabiele ziekte (19%) of respons vertonen. ECOG 0 of 1; CR13%; PR 60%. Mediane leeftijd: 58 jr (MR) en 56 jr (OBS). De subgroep met FL (n=228) is separaat besproken.	MR (n=115; 375 mg/m ² rituximab eens per week voor 4 weken, dit iedere 6 maanden herhalen gedurende 2 jaar) OBS (n=113)	Mediane follow-up: 3,7 jaar <u>primair</u> : PFS <u>secundair</u> : OS	Gebruikte dosering van rituximab wijkt af van de geregistreerde dosering. 10% van de patiënten hebben geen FL.
Vidal 2009 (Cochrane review) [8] + update 2011 [9]	Review van RCT's ongeacht taal of publicatie status (A1)	5 klinische onderzoeken [†] . Hierin worden in totaal 1056 volwassen patiënten gerandomiseerd tussen 1998 en 2004.	Patiënten met een histologische diagnose voor B-cel folliculair lymfoom in verschillende stadia van de behandeling: naïef, refractair en recidief	MR versus OBS na een inductie behandeling	26-41 mnd <u>Primair</u> : OS <u>Secundair</u> : EFS, PFS, Respons duur, QoL, BcL-2 conversie snelheid, bijwerkingen	Resultaten ook van recidieven en refractaire patiënten (buiten de scope van deze beoordeling). Verschillende inductie therapieën.

&: De ECOG studie (met een afwijkende dosering van rituximab) vormde een onderdeel van het registratiedossier.

‡ MR: onderhoudsbehandeling (maintenance) met rituximab; OBS: observatie

†: De 5 studies in de Cochrane review zijn van: Forstpointner 2006¹⁰; Ghielmini 2004^{11 12}; Hainsworth 2005¹³; Hochster 2005^{14 15}; Hochster 2007¹⁶; van Oers 2006^{17 18}.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Public Assessment Report (EPAR) MabThera, 2010 ⁴	European Commission, 25 oktober 2010
Behandelrichtlijn folliculair lymfoom ⁶	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), werkgroep Lymfoom
Farmacotherapeutisch rapport rituximab, 2006 ⁷	CVZ

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

In de CHMP-richtlijn¹⁹ "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man" uit 2005 heeft de EMA eisen gesteld ten aanzien van onderzoeken naar oncologische middelen, waaronder de uitkomstmaten. In 2010 heeft de CHMP/EMA een aanhangsel (appendix 2) hierover uitgebracht specifiek over onderzoeken bij de hematologische maligniteiten.²⁰

Bij laaggradige lymfomen zoals folliculair lymfoom is de behandeling niet curatief van opzet, maar gericht op het beheersen van de ziekte op de lange termijn. De belangrijkste doelstelling van een behandeling is de overleving te verbeteren. Bij de onderhoudsbehandeling van rituximab werd een grote toename in toxiciteit verwacht in vergelijking met observatie.

Over de opzet van een dergelijk bevestigingsonderzoek (*confirmatory study*) zegt de CHMP het volgende: De belangrijkste doelstelling is de verbeterde overleving aan te tonen. In sommige gevallen kan dit niet haalbaar zijn vanwege een goede prognose van de ziekte en de beschikbaarheid van verschillende actieve (volgende lijns) behandeling bij ziekteprogressie. Als men ervoor kiest om progressievrije overleving (PFS) als primaire eindpunt van de studie te gebruiken, dan dient dit grondig te worden gemotiveerd. Zelfs als een groot voordeel in termen van PFS verlenging als acceptabel wordt geacht, dan nog wordt geadviseerd om een voldoende groot aantal patiënten te includeren zodat mogelijke effecten op de algehele overleving kan worden aangetoond.

De PRIMA studie (Salles et al.)²¹ is opgezet om de gunstige effecten van de onderhoudsbehandeling met rituximab op de PFS te vergelijken met observatie, bij patiënten met folliculair lymfoom die responderen op een inductietherapie. De PFS wordt hierbij gedefinieerd als de tijd tussen de randomisatie en de eerst gedocumenteerde ziekteprogressie, relaps of dood door welke oorzaak dan ook. Daarnaast worden een aantal secundaire uitkomstmaten gemeten (zie tabel 1).

Evidentie

De belangrijkste bevindingen van de PRIMA studie zijn in tabel 4 samengevat.

Tabel 4. Gunstige effecten van rituximab onderhoudsbehandeling (2 jaar) versus observatie, bij patiënten met folliculair lymfoom (Salles et al 2011).²¹

	Onderhoudsbehandeling met rituximab (n =505)	Observatie (n =513)	Hazard Ratio (HR)	P
<i>primaire uitkomstmaat:</i>				
<i>progressievrije overleving (PFS)</i>				
3-jaars PFS (95% BI)	74,9% 70,9-78,9)	57,6% (53,2-62,0)	0,55 (0,44-0,68)	P<0,0001
Aantal gevallen van ziekteprogressie	130/505	218/513		
Geschatte mediane tijd tot progressie in maanden	Werd in de studie niet bereikt	48,8 (38,0-niet bereikt)		
<i>secundaire uitkomstmaten:</i>				
- gebeurtenisvrije overleving (event-free survival; EFS), mediaan	Niet bereikt	Niet bereikt	0,59 (0,48-0,72) (gestratificeerd HR)	P<0,05
- algehele overleving (overall survival; OS), mediaan	(26 sterftegevallen)	(30 sterftegevallen)	0,87 (0,51-1,47)	P=0,60
- aantal patiënten die een volgende lymfoom behandeling starten (<i>time to next anti-lymphoma treatment</i> ; TTNLT)	102/505 gevallen	167/515 gevallen	0,60 (0,47-0,76)	P<0,0001

- aantal patiënten die een volgende chemotherapie starten (<i>time to next chemotherapy treatment</i> ; TTNCT)	80 gevallen	129 gevallen	0,62 (0,47-0,81)	P=0,0004
- responspercentage aan het einde van de onderhoudsbehandeling	71,5% (67,3-75,4)	52,2% (47,8-56,6)	18,0% (12,3-23,6)	P=0,0001
- kwaliteit van leven (QoL)				
o FACT-G totale scores	86,6 (85,0-88,3)	87,2 (85,3-89,1)		P=0,68
o EORTC QLQ-C30	75,5 (72,8-78,2)	75,2 (72,0-78,4)		P=0,89

In de PRIMA studie van Salles et al wordt een significante verbetering van de progressievrije overleving (PFS) gemeten bij patiënten die de onderhoudstherapie met rituximab hebben gekregen, in vergelijking met patiënten die deze onderhoudstherapie niet hebben gekregen (de observatiegroep). Na een mediane follow-up van 36 maanden is de 3-jaars progressievrije overleving in de rituximabgroep versus de observatiegroep 74,9% resp. 57,6% (HR:0,55; 95% BI: 0,44-0,68).

Verder zijn de tijd tot de volgende lymfoom behandeling, de tijd tot de volgende chemotherapie alsook het responspercentage aan het einde van de onderhoudsbehandeling significant verbeterd in de rituximab groep in vergelijking met de observatiegroep.

Aan de andere kant kan geen significante verschil in de algehele overleving worden gemeten gedurende de studie van 3,7 jaar. Ook zijn er geen verschillen te zien in de kwaliteit van leven tussen de groep die rituximab onderhoudsbehandeling heeft gehad versus de observatiegroep.

Extrapolatie

Naast de hierboven besproken studie van Salles et al. werd de studie van Hochster et al (ECOG 1496) als ondersteunende studie ook betrokken bij de registratie.

Opgemerkt dient te worden dat het gebruikte doseringsschema van rituximab in deze studie niet overeenkomt met de geregistreerde dosering(schema) van rituximab voor de onderhoudstherapie. In plaats van eens per 2 maanden 375 mg/m² gedurende 2 jaar (12 toedieningen in totaal) hebben patiënten in de ECOG studie 16 toedieningen van rituximab gekregen (375 mg/m² eens per week gedurende 4 weken, dit iedere 6 maanden herhalen gedurende 2 jaar).

Gegevens over de ondersteunende studie van Hochster et al is in tabel 5 weergegeven.

Tabel 5. Gunstige effecten van rituximab onderhoudsbehandeling (2 jaar) versus observatie, bij de subgroep van patiënten met folliculair lymfoom (ECOG 1496; Hochster et al 2009).²²

	Onderhoudsbehandeling met rituximab [§] (n =115)	observatie (n =113)	Hazard Ratio (HR)	P
<i>primaire uitkomstmaat:</i>				
<i>progressievrije overleving (PFS)</i>				
3-jaars PFS (95% BI)	64%	33%		P<0,001
Geschatte mediane tijd tot progressie	4,3 jaar	1,3 jaar	0,4 (0,3-0,6)	P<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten:</i>				
- Aantal doden	14	20		
- 3-jaars OS	91	86	0,6 (0,3-1,2)	P=0,08

§ gebruikte dosering is geen geregistreerde dosering
PFS = progressievrije overleving; OS = algehele overleving

Een ander studie van belang betreft de **Cochrane review**⁸ van Vidal et al. Er zijn vijf klinische studies betrokken in deze systemische review die samen 1056 volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd en refractair folliculair lymfoom omvatten. Vier studies (895 patiënten) bevatten gegevens over de algehele overleving (OS). Hierin is geconcludeerd dat patiënten die behandeld zijn met een rituximab onderhoudstherapie een significant betere algehele overleving hebben in vergelijking met observatie alleen (HR: 0,53; [95% BI: 0,38-0,73]). Opgemerkt dient te worden dat dit overzichtsartikel ook resultaten bevat van recidiverende en refractaire patiënten. Deze patiënten vallen buiten de scope van de huidige beoordeling.

In de update van deze systemisch review⁹ heeft men de OS met aanvullende gegevens verder geanalyseerd. Men blijft bij de conclusie dat patiënten die behandeld zijn met een rituximab onderhoudstherapie een betere OS hebben in vergelijking met observatie (gepoolde HR: 0,76 [95%BI: 0,62-0,92]). De subgroep analyse geeft echter wel een genuanceerd beeld: de verbeterde overleving is alleen te zien bij de groep recidiverende en refractaire patiënten (gepoold HR: 0,72 [95%BI: 0,57-0,91]). Bij patiënten die een rituximab onderhoudsbehandeling krijgen na een eerstelijns inductietherapie is er echter geen sprake van een overlevingsvoordeel (gepoolde HR: 0,86 [95%: 0,60-1,25]).

Discussie

Zowel in de PRIMA studie (Salles et al.) als in de ondersteunende ECOG studie (Hochster et al.) wordt een significante verbetering van de progressievrije overleving (PFS) gemeten bij patiënten die rituximab als onderhoudstherapie hebben gebruikt, in vergelijking met de observatiegroep. In beide klinische studies is echter niet aangetoond dat de algehele overleving (significant) is verbeterd na de behandeling; deze bevinding is in lijn met de conclusie van de systemisch review van Vidal et al.⁹ Ondanks een verlenging in PFS is er geen statistisch significant verschil in de kwaliteit van leven gemeten in de interventiegroep (PRIMA-studie).^{23 24}

Een verlenging in de algehele overleving bij patiënten met folliculair lymfoom is echter wel aangetoond in de studie van Oers et al.¹⁸, al gaat het hier om de groep met recidiverend of refractair laaggradig folliculair lymfoom. Na 3 jaar werd een significante verlenging van de progressievrije overleving (51,5 vs 14,9 maanden; $P < 0,001$) en de totale overleving (85,1 vs 77,1%; $P = 0,0111$) gevonden bij de groep met rituximab-onderhoudsbehandeling in vergelijking met observatie. Op basis van deze gunstige effecten (verbetering van PFS én OS) is de CFH tot een therapeutische meerwaarde gekomen.⁷

Een belangrijk verschil tussen deze studies is de onderzochte patiëntenpopulatie. De patiënten in de studie van Van Oers et al. hebben een slechter uitgangspunt vanwege het recidiverende en refractaire karakter van hun lymfoom. In de studies van Salles en van Hochster gaat het om naïeve patiënten die voor het eerst worden behandeld voor folliculair lymfoom, een groep met een betere prognose. Om eventuele effecten in de overleving van naïeve patiënten te kunnen meten kan een langere vervolgduur nodig zijn.

In de PRIMA studie van Salles et al. zijn 1018 mensen gerandomiseerd (ITT-populatie). In de rituximab groep heeft 78% (392 van de 505 mensen) de behandeling succesvol afgerond, in de observatiegroep was dat 66% (338/513). De uitval in de observatiegroep heeft met name te maken met het falen van de behandeling (de controle bestaat uit eens per 8 weken een consult, 12 keer in totaal): 147 mensen (29%) voldoen niet aan de eisen van controles. Van de rituximab groep is de uitval door het falen van de behandeling kleiner, namelijk 14% ($n=69$). Daarnaast is in deze uitvalgroep in 10 gevallen sprake van staken van de behandeling ten gevolge van toxiciteit van de therapie en één geval van overlijden. Met andere woorden: in de rituximab groep is de therapietrouw beter, maar er zijn meer mensen die met de behandeling stoppen door bijwerkingen/toxiciteit.

Er zijn verschillen tussen de onderzochte populatie in de PRIMA studie en de Nederlandse patiëntenpopulatie met folliculair lymfoom. Zo is de leeftijd van de studiegroep lager (56-57 jaar) dan de gemiddelde leeftijd in de Nederlandse praktijk. Volgens het IKC is 44% van de Nederlandse patiënten tussen de 60-74 jaar en 29% is zelfs ouder dan 75 jaar.

Een ander verschil is de keuze van inductietherapie. 75% van de patiënten in de PRIMA studie zijn voorbehandeld met (R-)CHOP. Volgens de HOVON richtlijn kan R-CHOP bij FLIPI-score 3-5 worden overwogen. Deze hoge FLIPI-score is slechts bij 43% van de patiënten in de studie het geval.

In Nederland is (R)-CVP de meest gebruikte inductietherapie tot nu toe, in de PRIMA studie krijgen slechts 22% van de patiënten deze combinatietherapie als inductiebehandeling. Volgens de EPAR van rituximab (op basis van een meta-analyse) kan met zowel R-CHOP als R-CVP een goede overall respons worden verkregen, waarbij de respons graad bij R-CHOP iets hoger ligt. Voor de EMA is er geen reden om aan te nemen dat er een verschil is in het effect van de onderhoudsbehandeling met rituximab na de verschillende inductietherapieën. Verder is opgemerkt dat de gebruikte dosering van rituximab in de ECOG studie niet overeenkomt met de dosering in de registratietekst van rituximab voor de onderhoudstherapie. Naast een ander toedieningsschema hebben deze patiënten ook meer rituximab gekregen (16 toedieningen in plaats van 12). In hoeverre de uitkomsten van dit onderzoek hierdoor wordt beïnvloed is niet duidelijk.

Mede op basis van de PRIMA studie heeft de beroepsgroep de richtlijn aangepast. Sinds februari 2011 raadt de HOVON een onderhoudsbehandeling met rituximab aan na de inductiebehandeling van R-CVP of R-CHOP.

Onderhoudstherapie met rituximab kan op verschillende niveaus worden toegepast. Bij gebruik in de eerstelijns behoort het resultaat te worden vergeleken met dat van de behandeling in de tweedelijns. De vergelijking betreft de tijd die door de onderhoudsbehandeling wordt gewonnen totdat het nodig is om door het voortschrijden van de aandoening een volgende behandeling in te stellen.⁷ Uitstel van een tweedelijns- of volgendelijnsbehandeling kan eveneens belangrijk zijn bij de beoordeling van de gunstige effecten. De PRIMA studie laat zien dat zowel de tijd tot de volgende lymfoom behandeling als de tijd tot de volgende chemotherapie in de rituximab groep significant is verlengd in vergelijking met de observatie groep (HR: 0,6 [95% BI: 0,47-0,76] respectievelijk HR: 0,62 [95% BI: 0,47-0,81]).

Het is bekend dat opeenvolgende behandelingen leiden tot steeds kortere periodes van remissie omdat de ziekte resistent wordt tegen de beschikbare behandelingen. Het is ook bekend dat een deel van de patiënten die rituximab gebruiken refractair wordt voor dit middel. Na verloop van tijd wordt het middel minder werkzaam en er treedt ziekteprogressie op. Wat de omvang van dit probleem is, is niet onduidelijk. Het is mogelijk dat de onderhoudsbehandeling met rituximab kan leiden tot een toename van de resistentie voor dit middel, waardoor het middel onbruikbaar wordt voor die patiënt. In dat geval is de behandeling met rituximab in een latere behandelingslijn(en) dan niet meer mogelijk.

In de klinische onderzoeken (en de registratietekst) is de duur van de onderhoudsbehandeling van rituximab maximaal twee jaar. In hoeverre het zinvol is om deze onderhoudsbehandeling na 2 jaar nog voort te zetten is niet bekend.

Conclusie

Bij patiënten met folliculair lymfoom die responderen op een eerstelijns inductietherapie verlengt de onderhoudsbehandeling met rituximab de progressievrije overleving significant in vergelijking met een afwachtend beleid. Na een mediane follow-up van 36 maanden is bij de rituximab groep 75% van de patiënten nog progressievrij in vergelijking met 58% bij de groep die alleen werd geobserveerd. Verder is de tijd tot de volgende lymfoom behandeling en de tijd tot de volgende chemotherapie na de onderhoudsbehandeling met rituximab significant verlengd ten opzichte van observatie. Het is niet aangetoond dat de algehele overleving door rituximab wordt verlengd door rituximab onderhoudstherapie, ook kan er geen statistisch significant verschil in de kwaliteit van leven worden gemeten.

3b Ongunstige effecten

De meest frequent bijwerkingen bij patiënten die rituximab kregen, waren infusiegerelateerde reacties. Bij de meerderheid van de patiënten traden deze op tijdens de eerste infusie. De incidentie van infusiegerelateerde symptomen daalde substantieel na volgende infusies en is minder dan 1% na acht doses van rituximab.

Volgens de SmPC van rituximab komen de volgende bijwerkingen zeer vaak voor ($\geq 10\%$):

- infecties
- neutropenie, leukopenie en trombocytopenie
- infusiegerelateerde reacties, angio-oedeem

- misselijkheid
- pruritis, uitslag en alopecia
- koorts, rillingen, asthenie, hoofdpijn
- verlaagde IgG spiegels

De meest waargenomen ernstige bijwerkingen zijn: infusiegerelateerde reacties (inclusief cytokine release syndroom, tumorlysis syndroom), infecties en cardiovasculaire bijwerkingen. Infecties (voornamelijk bacterieel en viraal) traden op bij ongeveer 30-55% van de patiënten tijdens klinische studies bij patiënten met non-hodgkinlymfoom. Andere ernstige bijwerkingen die gemeld zijn waren hepatitis B reactivatie en progressieve multifocale leuko-encefalopathie.

Bij de vergelijking van rituximab onderhoudsbehandeling met observatie zijn de volgende gegevens te vinden in de PRIMA studie van Salles et al.

Tabel 6. Bijwerkingen zoals gerapporteerd in de studie van Salles et al. ²¹
Zowel de groep met de onderhoudsbehandeling (van rituximab) als de controle groep (observatie) zijn voorbehandeld met een eerstelijns inductietherapie.

	<i>Onderhoudsbehandeling met rituximab (n =501)</i>	<i>observatie (n =508)</i>	<i>Risk Ratio (RR)</i>	<i>P</i>
Aantal mensen met melding van ten minste 1 bijwerking	281 (56%)	189 (37%)	1,51 (1,32-1,73)	P<0.0001
Aantal mensen met ernstige bijwerkingen (graad 3 of 4 volgens CTCAE)	121 (24%)	84 (17%)	1,46 (1,14-1,87)	P=0,0026
Aantal mensen die de behandeling staken door toxiciteit van de behandeling	10	1		
Aantal keren dat bijwerking leidt tot het staken van de behandeling	19 (4%)	8 (2%)	2,14 (1,06-5,45)	P=0,029
Totaal aantal doden tijdens onderhoudsbehandeling en observatieperiode	13 (3%)*	18 (4%)*		
Aantal doden mogelijk gerelateerd aan de behandeling	1 (0,2%)	0		

*: Data afkomstig van de EPAR. Gegevens zijn beperkt tot de klinische cut-off datum van 14 januari 2009. De mediane follow-up duur was dan 25 maanden en niet 36 maanden zoals in de publicatie.

Evidentie

De bijwerkingen zoals beschreven in de studie van Salles et al (tabel 6) representeren het totale bijwerkingenprofiel in beide groepen. Naast de effecten van de interventie (rituximab onderhoudsbehandeling dan wel observatie) omvat deze ook de bijwerkingen die het gevolg zijn van de inductietherapie.

In vergelijking met observatie heeft de onderhoudsbehandeling met rituximab significant meer ongunstige effecten. Er zijn meer mensen met bijwerkingen in de rituximab-arm dan in de observatie-arm. Ook is er sprake van meer ernstige bijwerkingen. Het aantal mensen dat de behandeling staakt ten gevolge van toxiciteit is absoluut gezien laag (10/501 in de rituximab groep versus 1/508 in de observatie groep; PRIMA studie). Verder is één geval van overlijden bekend bij de groep van rituximab die mogelijk gerelateerd is aan de behandeling. Het gaat hierbij om een fulminante hepatitis B virus (HBV) infectie. Eventuele effecten van rituximab op de reactivatie van HBV vergt nader onderzoek.²⁵

Conclusie

Bij de behandeling met rituximab komen ernstige bijwerkingen vaker voor dan bij de vergelijkende observatiegroep. De belangrijkste bijwerkingen van rituximab betreffen infusiegerelateerde reacties, infecties en cardiovasculaire aandoeningen. Er is één geval gemeld van hepatitis B reactivatie met dodelijke afloop.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met rituximab en vergeleken behandelingen*

	<i>rituximab</i>	<i>observatie</i>
<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.		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt.	X	Nvt

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

Rituximab is sinds 1998 geregistreerd voor de behandeling van folliculair lymfoom. Volgens de fabrikant zijn sinds de eerste registratie wereldwijd meer dan 2,1 miljoen mensen behandeld met rituximab.

Conclusie

De ervaring met rituximab is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Rituximab infusies dienen te worden toegediend onder nauwgezet toezicht van een ervaren arts en in een omgeving waar volledige reanimatie faciliteiten direct beschikbaar zijn. Premedicatie met glucocorticoiden dient te worden overwogen wanneer rituximab niet wordt gegeven in combinatie met een glucocorticoid-bevattende chemotherapie. Dit voor het geval dat een allergische reactie zich voordoet tijdens de toediening.

Contra-indicaties:

Rituximab voor gebruik bij non-hodgkinlymfoom is gecontra-indiceerd bij: overgevoeligheid voor muriene eiwitten, actieve ernstige infecties, ernstig immuungecompromiteerde patiënten, ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) of ernstige ongecontroleerde hartaandoeningen.

Specifieke groepen:

De veiligheid en werkzaamheid van rituximab bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Er is geen aanpassing van de dosering nodig voor oudere patiënten (>65 jaar).

Verder is het bekend dat IgG de placenta passeert en uitgescheiden in moedermelk. Om die reden dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie toe te passen, dan wel geen borstvoeding te geven.

Interacties:

Rituximab niet combineren met levende vaccins: vaccinatie(s) ten minste 4 weken vóór aanvang van de behandeling met rituximab afronden. Overweeg te stoppen met antihypertensiva 12 uur voorafgaand aan de behandeling omdat hypotensie kan optreden. Patiënten met humaan-anti-muis-antilichamen of humaan-anti-chimerische-antilichamen (HAMA/HACA) kunnen allergische of overgevoelighedsreacties vertonen, wanneer ze behandeld worden met rituximab.

Conclusie

Ter voorkoming van ernstige infusiereacties dient rituximab te worden toegediend door een ervaren arts in een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met overgevoeligheid voor muizenewitten, actieve infecties, immuungecompromiteerde status, ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) of ongecontroleerde hartaandoeningen.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van rituximab als onderhoudsbehandeling

	<i>Rituximab</i>	<i>Observatie</i>
toedieningswijze	Intraveneus	-
toedieningsfrequentie	Eens per 2 maanden gedurende 2 jaar	-

Conclusie. Rituximab wordt via een intraveneuze infusie toegediend.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom bij patiënten die responderen op een eerstelijns inductietherapie heeft rituximab een therapeutische meerwaarde in vergelijking met observatie.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Rituximab onderhoudstherapie bij folliculair lymfoom is ook na een eerstelijns inductietherapie effectief. Het heeft een toegevoegde waarde ten opzicht van de huidige beschikbare behandelopties [van observatie]. Deze toepassing van rituximab is opgenomen in de HOVON richtlijn voor lymfomen.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is het eens met de claim. De onderhoudsbehandeling van rituximab voor patiënten met folliculair lymfoom die responderen op een eerstelijns inductietherapie heeft een therapeutische meerwaarde in vergelijking met observatie.

5. Literatuur

- ¹ Handboek hematologie. Auteur(s): Bob Löwenberg, Gert Ossenkoppele, Theo de Witte en Marc Boogaerts (red.) januari 2008.
- ² Universitair Medisch Centrum Groningen, hematologie. Ziektebeelden: Non-Hodgkin-lymfoom (NHL). Geraadpleegd in september 2011 via <http://www.hematologiegroningen.nl/patienten/content/3NHL.htm>
- ³ Nederlandse Kankerregistratie, cijfers over kanker. <http://www.cijfersoverkanker.nl/> (geraadpleegd in februari 2012)
- ⁴ EPAR Rituximab (MabThera) 25/10/2010. Londen: CHMP/EMEA, 2010. <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/m.htm>
- ⁵ Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006 Sep 1;108(5):1504-8.
- ⁶ Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). Werkgroep lymfomen. Richtlijnen Folliculair lymfoom. Versie 1.0 februari 2011. <http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/lymfomen/richtlijnen-lymfomen/fl.html>
- ⁷ Farmacotherapeutisch rapport rituximab. Oktober 2006. Diemen: CVZ, 2006
- ⁸ Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006552.
- ⁹ Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients With Follicular Lymphoma: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 7;103(23):1799-806.
- ¹⁰ Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M et al. German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108(13):4003-8.

-
- ¹¹ Ghielmini M, Rufibach K, Salles G et al. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Annals of Oncology* 2005;**16**(10):1675-82.
- ¹² Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;**103**(12):4416-23.
- ¹³ Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Journal of Clinical Oncology* 2005;**23**(6):1088-95.
- ¹⁴ Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): Results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2005; Vol. 106: Abstract 349.
- ¹⁵ Hochster HS, Weller E, Ryan T et al. Eastern Cooperative Oncology Group Cancer and Leukemia Group B. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *Journal of Clinical Oncology* (ASCO Annual Meeting Proceedings). 2004; Vol. 22 Suppl 14: Abstract 6502.
- ¹⁶ Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD et al. Cyclophosphamide and fludarabine (CF) in advanced indolent lymphoma: Results from the ECOG/CALGB intergroup E1496 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; Vol. 25, Suppl 18:8004.
- ¹⁷ Van Oers MH, Hagenbeek A, Van Glabbeke M et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase III randomized clinical trial--Intergroup Collaborative Study. *Annals of Hematology* 2002;**81**(10):553-7.
- ¹⁸ Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;**108**(10):3295-30.
- ¹⁹ CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (14-12-2006). London, EMEA/CHMP, 2006. CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf
- ²⁰ Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (CPMP/EWP/205/95 Rev. 3) on Confirmatory studies in Haematological Malignancies (18 februari 2010). London: EMA/CHMP, 2010 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074949.pdf
- ²¹ Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;**377**(9759):42-51. Epub 2010 Dec 20. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 2;**377**(9772):1154.
- ²² Hochster H, Weller E, Gascoyne RD et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;**27**(10):1607-14.
- ²³ Friedberg JW. Rituximab maintenance in follicular lymphoma: PRIMA. *Lancet*. 2011 Jan 1;**377**(9759):4-6. Epub 2010 Dec 20. PubMed PMID: 21176951.
- ²⁴ Haines I. Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *Lancet*. 2011 Apr 2;**377**(9772):1151; author reply 1151-2. PubMed PMID: 21459205.
- ²⁵ Zhou H, Zhang B, Zhang J, Ni W, Hu Z. Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *Lancet*. 2011 Apr 2;**377**(9772):1150-1; author reply 1151-2. PubMed PMID: 21459204.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 februari 2012.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	Mabthera infusievloeistof concentraat 10mg/ml flacon 10 ml	
Prijs per 2 stuks*	€ 547,41	
Prijs per stuk (100 mg)	€ 273,71	
kosten per behandeling (2 jaar)	€ 22.170 (273,71 X 3,75 x 12 x 1,8)	Rekenbasis onderhoudsbehandeling: 375 mg/m ² eens per 2 maanden gedurende 2 jaar; 12 kuren; oppervlak bij een volwassen man: 1,8 m ²
Kosten per patiënt per jaar	€ 11.085	

*Bron: Z-index. November 2011

CFH-advies

Patiënten met gevorderd laaggradig folliculair lymfoom die niet eerder zijn behandeld kunnen met chemotherapie in combinatie met rituximab worden behandeld. Voor patiënten die responderen op een eerstelijns inductietherapie is een onderhoudsbehandeling van rituximab zinvol. Indien de patiënt niet of onvoldoende reageert op de eerstelijns behandeling, is in combinatie met chemotherapie hernieuwde toepassing van rituximab mogelijk. Wanneer patiënten op deze behandeling reageren kan aansluitend onderhoudstherapie met rituximab plaatsvinden tot progressie of gedurende maximaal twee jaar. Bij de behandeling van een chemoresistent of een tweede of volgend recidief kan zonodig ook rituximab monotherapie worden gebruikt.

Vraagstelling Doelmatigheidstoets rituximab (Mabthera®) onderhoudstherapie bij folliculair lymfoom voor patiënten die responderen op eerstelijns inductietherapie

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de conceptbeoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel rituximab (Mabthera®) voor de onderhoudstherapie bij folliculair lymfoom voor patiënten die responderen op eerstelijns inductietherapie.

Vraagstelling doelmatigheid

Eerstelijns onderhoudsbehandeling: Wat is de doelmatigheid van rituximab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van folliculair lymfoom (4 jaar na opname in de beleidsregel).

De aanvrager heeft een aanvraag voor eerstelijns onderhoudsbehandeling van rituximab gedaan. Uitgangspunt voor tijdelijke opname in de NZa beleidsregel is een therapeutische meerwaarde of gelijke waarde (met een reeds opgenomen geneesmiddel).

Patiëntenpopulatie

Eerste lijn onderhoudsbehandeling: patiënten met folliculair lymfoom die reageren op eerstelijns inductietherapie.

Vergelijkende behandeling

Eerstelijns: rituximab en best ondersteunende zorg ("Best Supportive Care" oftewel BSC).

Effectiviteit

Aantal gewonnen (progressievrije) levensjaren en aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

Kosten

De zorgconsumptiegegevens zijn gebaseerd op op aannames of op wetenschappelijke publicaties als het gaat om de behandeling van bijwerkingen en berekend op basis van de nieuwe kostenhandleiding.

Incrementele kosteneffectiviteit

Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.

Model

Een Markov model wordt gebruikt, bestaande uit vier gezondheidstoestanden: progressievrije overleving tijdens de 1e lijns behandeling, progressievrije overleving in de 2e lijn, progressie en dood. Het model is gebaseerd op de PRIMA studie van rituximab eerstelijns onderhoudsbehandeling bij patiënten met folliculair lymfoom die een respons vertoonden op initiële inductietherapie met CHOP, CVP, of FCM*. In het model wordt bij deze groep patiënten de onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende maximaal 2 jaar vergeleken met best ondersteunende zorg gedurende deze periode of totdat progressie optreedt. De uit de PRIMA en EORTC 20981 studies verkregen effectiviteitsparameter progressievrije overleving (PFS) worden in het model voor 25 jaar geëxtrapoleerd. Utiliteiten zijn verkregen uit een Engelse studie naar non-Hodgkinlymfoom (NHL). De CFH is van mening dat een het van belang is om specifiek de IKERs van de eerstelijns behandeling te bepalen. Daarnaast zijn meer gevoeligheidsanalyses vereist.

* CHOP = cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison. CVP = cyclofosfamide, vincristine en prednison, FCM = fludarabine, cyclofosfamide, mitoxantron.

Tijdshorizon	De tijdshorizon zal ongeveer 25 jaar bedragen.
Doelmatigheidsindicatie	De kosten-utiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €6.412 per QALY en €5.742 per gewonnen levensjaar (LYG). De behandeling met rituximab kost in totaal gemiddeld €103.941 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van QALY van 9,25 over de gehele analyseperiode. Behandeling met best ondersteunende zorg kost in totaal gemiddeld €93.315 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de QALY van 7,59 over de gehele analyseperiode. Uit de univariate gevoeligheidsanalyses blijkt dat de IKERS vooral gevoelig zijn voor de waarden van de utiliteiten voor het PFS stadium en het progressieve stadium. De gevoeligheidsanalyses behoeven meer uitleg op t=4.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van rituximab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
Gegevensverzameling doelmatige toepassing	<p>Patiëntkenmerken en klinische gegevens worden verzameld aan de hand van 'Case Report Forms' (CRFs) voor het PHAROS register. Voor de Hemobase wordt gebruik gemaakt van de informatie in het EPD. Tot slot zal informatie worden verzameld in klinische studies die nog gaande zijn.</p> <p>Utiliteiten zullen worden bepaald in de regio IKZ op basis van selectiecriteria van PHAROS, maar als onafhankelijk onderzoek. De Nederlandse utiliteiten zullen op t=4 vergeleken worden met de in het FE model gebruikte utiliteiten die afkomstig zijn uit gepubliceerd onderzoek.</p> <p>Gegevens over zorgconsumptie en behandelpatronen (algehele behandelkosten, poliklinische en ziekenhuisbezoeken) zal verzameld worden met behulp van CRFs en statusonderzoek door medewerkers van de verschillende IKCs voor PHAROS. Voor de Hemobase wordt gebruik gemaakt van de informatie in het EPD waarbij dezelfde gegevens verzameld worden als bij PHAROS het geval is.</p>
Duur gegevensverzameling	De aanvrager dient aan te geven over welke periode gegevens zullen worden verzameld.
Randvoorwaarden en knelpunten	<ul style="list-style-type: none">• Financiering en samenwerking van verschillende partijen om PHAROS ook in de toekomst door te laten gaan. Op dit moment is geld beschikbaar voor een periode van 4 jaar. Farma bedrijven die later ingestapt zijn hebben opnieuw geld beschikbaar gesteld en met VWS wordt besproken in hoeverre zij voor continuïteit kunnen zorgen.• Deelname van voldoende HOVON behandelcentra en de nauwgezetheid van dataverzameling binnen deze centra. Doordat gewerkt wordt met patiënten statussen kunnen er kwaliteitsverschillen ontstaan door ontbrekende informatie.• De data verzameld in de verschillende regio's is representatief voor Nederland. Pharos heeft op dit moment nog geen landelijke dekking.• Het aantal patiënten dat in de praktijk met rituximab onderhoudstherapie wordt behandeld. Ondanks de HOVON richtlijn zal dit moeten blijken in de toekomst.• Bias in observationeel onderzoek waardoor het niet bruikbaar

is voor het beoordelen van effectiviteitsparameters.

- Dynamiek in klinisch handelen door de introductie van nieuwe behandelingen, uitbreiding indicaties, wijziging in richtlijnen of financiering van behandeling.
- Tijdige beschikbaarheid van voldoende overlevingsgegevens in de PRIMA en EORTC 20981 follow-up studie en de mate waarin cross-over de interpretatie van de data beïnvloed. Op dit moment is dat in beide klinische studies toegestaan.
- Het aantal relevante data dat door PHAROS en Hemobase verzameld wordt.
- Beschikbaar en relevant zijn van de utiliteiten zoals verzameld in de regio IKZ voor de economische analyse van rituximab onderhoudstherapie.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

De aanvrager noemt de volgende studies met onderhoudstherapie met rituximab bij folliculair lymfoom (FL) bij onbehandelde patiënten: PRIMA (n=1018) RCT; ECOG 1496 (n=248) RCT; SAKK 35/98 (n=51); Maxima (n=397) cohort studie. Voor de PRIMA en de SAKK 35/98 is momenteel nog lange termijn follow up gaande. Daarnaast bericht de aanvrager nog van een aantal studies bij patiënten met FL die al eerder zijn behandeld.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling voorlopig voldoende is uitgewerkt om op basis van de beschreven modelstudie en het uitkomstenonderzoek een uitspraak te kunnen doen over zowel de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing over 4 jaar. De aanvrager dient rekening te houden met de volgende aspecten:

- 1) Het is van belang voldoende gegevens te verzamelen voor utiliteiten van de behandelde en de controle-groep. Ook zijn op t=4 voldoende gegevens nodig van de covariaten die bepalend zijn om wel of niet tot eerstelijns rituximab onderhoudsbehandeling over te gaan.
- 2) Nadere effectiviteitsgegevens (progressievrije overleving, algehele overleving en utiliteiten) voor de Nederlandse situatie, dienen in het uitkomstenonderzoek bepaald te worden en in het model geanalyseerd te worden.
- 3) De aanvrager dient het model dusdanig aan te passen dat op t=4 de scenario analyse voor de tweede lijns behandeling en de mogelijke kosteneffectiviteit van de eerstelijns onderhoudsbehandeling met rituximab door de beoordelaar nagegaan kan worden.
- 4) De aanvrager dient op t=4 de gevoeligheidsanalyses voor de klinische parameters te herhalen, met name voor de kritische parameters.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel dure geneesmiddelen van rituximab (Mabthera®) bij de onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom na een positieve respons op eerstelijns inductie therapie.

De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van rituximab voor folliculair lymfoom, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor rituximab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een

specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van rituximab voor de eerstelijns behandeling van folliculair lymfoom in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

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

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel. Op basis van de uitkomsten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 4 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van rituximab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager geeft aan dat er nog geen publicaties beschikbaar zijn waarin de kosteneffectiviteit of doelmatigheid van rituximab bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom na inductiebehandeling beschreven is. Het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van rituximab is uitgevoerd in PubMed, Embase, en EURONHEED met de zoektermen: 'rituximab' al dan niet in combinatie met 'follicular lymphoma' of 'FL' in combinatie met 'cost effectiveness', 'treatment cost', 'cost-utility', 'cohort', 'quality of life', en 'cost'.

Daarnaast is op de websites van de NICE, SMC en de Cochrane collaboration gezocht naar relevante informatie over rituximab als eerstelijns onderhoudstherapie bij FL. De SMC heeft deze behandeling in februari 2011 opgenomen in haar richtlijn. Bij NICE is de beoordeling van rituximab onderhoudstherapie afgerond.

Een geconsulteerde expert geeft aan dat er een publicatie is over kosteneffectiviteit van rituximab bij folliculair lymfoom, nl. Deconick et al., Pharmacoeconomics 28, pagina 35-46, 2010.

Conclusie: Het literatuuronderzoek is voldoende. De CFH adviseert voor de beoordeling van de doelmatigheid na ten hoogste vier jaar het literatuuronderzoek te actualiseren.

3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van rituximab bij de indicatie eerstelijns onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, dat wil zeggen dat de investering in rituximab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van rituximab bij de indicatie eerstelijns onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom.
- De doelmatige toepassing van rituximab bij de indicatie eerstelijns onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom in de praktijk.

De eerste onderzoeksvraag betreft de doelmatigheidsindicatie en luidt: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van rituximab bij de indicatie eerstelijns onderhoudsbehandeling van folliculair

lymfoom in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?” De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets bij het aanvragen van de voorlopige opname in de beleidsregel op het tijdstip t=0 jaar.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: “Hoe en bij wie wordt rituximab bij de indicatie eerstelijns onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom in de klinische praktijk toegepast?” Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Dit resulteert op het tijdstip t=4 jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid.

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie afgegeven. De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op een Markov model, waarvan de aanvrager een elektronische versie heeft meegestuurd. Het model is gebaseerd op de PRIMA studie van rituximab eerstelijns onderhoudsbehandeling bij patiënten met folliculair lymfoom die een respons vertoonden op initiële inductietherapie met CHOP, CVP, of FCM[†]. In het model wordt bij deze groep patiënten de onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende maximaal 2 jaar vergeleken met ondersteunende zorg gedurende deze periode of totdat progressie optreedt. De uit de PRIMA en EORTC 20981 studies verkregen effectiviteitsparameter progressievrije overleving (PFS) worden in het model voor 25 jaar geëxtrapoleerd. Utiliteiten zijn verkregen uit een Engelse studie naar NHL[‡]. De zorgconsumptiegegevens zijn gebaseerd op of op aannames of op wetenschappelijke publicaties als het gaat om de behandeling van bijwerkingen en berekend op basis van de nieuwe kostenhandleiding.

De aanvrager geeft een gedetailleerde beschrijving van het Markov model en de analyses die ten grondslag liggen aan de doelmatigheidsindicatie (zie ook 4.g). Hetzelfde Markov-model, zonodig met wat aanpassingen, zal worden gebruikt voor het vaststellen van de doelmatigheid op t=4 jaar.

Het voorstel bevat een uitgewerkte versie van het uitkomstenonderzoek, op basis waarvan zowel een uitspraak over de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing mogelijk is. Het uitkomstenonderzoek is gebaseerd op prospectieve gegevens uit de Nederlandse Hemobase en de PHAROS patiëntenregistratie .

Conclusie: De onderzoeksvraag is duidelijk beschreven. De aanvrager heeft een uitgewerkte doelmatigheidsindicatie voor rituximab gegeven gebaseerd op het meegeleverde t=0 model.

4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor rituximab ingediend. Het meegestuurde elektronische Markov model zal na aanpassing gebruikt worden voor het bepalen van de incrementele kosteneffectiviteitsratio na 4 jaar.

4.1. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die gebruikt wordt voor de doelmatigheidsindicatie betreft patiënten uit de PRIMA studie⁴. Aan deze studie deden 223 centra in 25 landen mee. Patiënten waren 18 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd was 56 jaar) met een onbehandelde, graad 1-3a folliculair lymfoom. Inclusiecriteria zijn een lymfoom laesie van 7 cm of groter, 3 aparte knobbels van 3cm of meer, symptomatische miltvergroting, orgaancompressie door de tumor, pleurale of peritoneale effusie, verhoogde serumconcentraties van lactaatdehydrogenase of beta2-microglobuline, of de aanwezigheid van B symptomen. Geëxcludeerd werden o.a. patiënten die eerder een grote chirurgische ingreep hadden ondergaan, patiënten die een slechte nier- of leverfunctie hadden, en patiënten die eerder kanker hadden gehad. De 1202 deelnemende patiënten kregen twee opeenvolgende behandelingen. Allereerst kregen patiënten een behandeling met rituximab plus CHOP of rituximab plus CVP of rituximab plus FCM[†] als inductietherapie. Vervolgens werden

[†] CHOP = cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison. CVP = cyclofosfamide, vincristine en prednison, FCM = fludarabine, cyclofosfamide, mitoxantron.

[‡] CHOP = cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison. CVP = cyclofosfamide, vincristine en prednison, FCM = fludarabine, cyclofosfamide, mitoxantron.

patiënten met gehele of partiële remissie (n=1019) gerandomiseerd naar observatie na inductietherapie (beste ondersteunende zorg) of rituximab onderhoudstherapie voor een maximale periode van 2 jaar. In totaal deden 18 Nederlandse patiënten mee aan deze studie.

Conclusie: De CFH vraagt zich af of de gekozen studiepopulatie goed overeenkomt met de Nederlandse patiëntenpopulatie, omdat in de PRIMA studie slechts 18 Nederlandse patiënten deelnamen. Dit maakt additionele informatie uit de Nederlandse registers noodzakelijk.

4.2. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat volgens de landelijke richtlijn van de HOVON onderhoudstherapie met rituximab wordt gezien als standaardbehandeling bij onbehandelde patiënten met een stadium III/IV folliculair lymfoom die behandeld kunnen worden met R-CVP of R-CHOP en een respons hebben op deze therapie. Alternatieve therapieën zoals consolidatie therapie met ibritumoaab tiuxetan worden in Nederland nauwelijks of alleen bij refractaire patiënten toegepast en zijn niet opgenomen in de Nederlandse HOVON richtlijn.

Voor het vaststellen van de therapeutische waarde is het aangewezen om met wait and see behandeling te vergelijken. Wait and see behandeling houdt in dat de patient regelmatig gecontroleerd wordt maar geen actieve behandeling krijgt totdat een recidief optreedt.

Discussie:

De HOVON behandelrichtlijn (Versie 1.0 van 1-2-2011) Geeft het volgende aan voor eerstelijnsbehandeling:

Voor stadium I en beperkt voor stadium II: radiatie (IF-RT 36 Gy).

Voor stadia III-IV (en deels II):

- "wait and see" voor asymptomatische ziekte.
- Bij de oudere patiënt, waarbij chemotherapie met R-CVP niet haalbaar is wordt chloorambucil + rituximab aangeraden.
- Voor de overige patiënten met behandelindicatie: 8x R-CVP (bij hoge FLIPI (3-5) kan 6x R-CHOP worden overwogen), gevolgd door onderhoudsbehandeling gedurende 2 jaar.

De behandelrichtlijn spreekt dus niet van een "wait and see" strategie bij symptomatische patiënten met een behandelindicatie. Toevoeging van rituximab aan CVP of CHOP is aangeduid als standaardbehandeling, wat gebaseerd is op de resultaten van de PRIMA studie.

Conclusie: De keuze van beste ondersteunende zorg als vergelijkende behandeling is aannemelijk aangezien rituximab al de standaardbehandeling is volgens de richtlijn.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

effectiviteit

De primaire klinische effectparameter is de progressievrije overleving (= PFS, dit is tevens de primaire uitkomstparameter uit de PRIMA studie). Secundaire uitkomstmaten zijn algehele overleving (OS), event-free overleving (EFS), tijd tot vervolgbehandeling (TTNT) en Kwaliteit van leven (QoL). Volgens de aanvrager zullen deze uitkomstparameters worden verkregen door opvolging van de patiënten uit de PRIMA trial.

utiliteiten

Utiliteiten in de PRIMA studie zijn verkregen met de QLQ-C30 en FACT-G vragenlijsten. De aanvrager geeft aan dat deze niet geschikt zijn om rechtstreeks utiliteiten uit te berekenen. Daarom gebruikt de aanvrager utiliteiten afkomstig uit onderzoek bij patiënten met Non-Hodgkin lymfoom in verschillende Engelse centra. Op t=4 zal een vergelijking gemaakt worden tussen de Engelse en de dan beschikbare Nederlandse utiliteiten data in de economische analyse.

Kosten

perspectief

Voor de doelmatigheidsindicatie is niet uitgegaan van het maatschappelijk perspectief maar van het ziekenhuis cq. verzekeraarsperspectief – alleen de direct medische kosten zijn meegenomen in de analyse. De aanvrager motiveert deze keuze als volgt:

- De aanvrager geeft aan dat er geen betrouwbare Nederlandse (of internationale) gegevens beschikbaar zijn rondom eventuele productiviteitsverliezen. Daarnaast is het erg moeilijk

om betrouwbare gegevens hierover te verkrijgen. Tot slot is het de verwachting dat een langere PFS door onderhoudstherapie met rituximab resulteert in een verbetering van de arbeidsparticipatie wat ten goede zal komen aan de berekende IKER/IKUR.

- Gegevens over reiskosten zijn buiten beschouwing gelaten, omdat over het algemeen de patiënt toch regelmatig naar het ziekenhuis komt voor controle. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de bijdrage van deze kostenpost aan de totale kosten van behandeling in verhouding gering zullen zijn waardoor de impact niet groot is.

kosten

Meegenomen worden de volgende kostencategorieën:

- Direct medische kosten (medicatie, consults, behandeling van bijwerkingen, eventuele vervolgbehandelingen, ziekenhuisopnamen)
- Indirect medische kosten: deze worden niet meegenomen.
- Directe niet-medische kosten: reiskosten worden buiten beschouwing gelaten.
- Indirecte niet-medische kosten: productiviteitsverliezen worden buiten beschouwing gelaten.

De waardering van kosten is gedaan op basis van de NZa tarieflijst 2009, de handleiding kostenonderzoek 2010 en de CBS consumentenindexcijfers.

Discussie: In haar reactie heeft de aanvrager indirecte niet-medische kosten in de vorm van frictiekosten wel meegenomen.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen effectparameters. Het heeft de voorkeur effectiviteitsgegevens in prospectieve registraties te verzamelen: ter onderbouwing van de doelmatigheid op $t=4$, en om inzichtelijk te maken wat de effectiviteit is in de Nederlandse situatie (gezien het geringe aantal Nederlandse patiënten dat aan de PRIMA studie deelnam). Verder is het van belang om inzichtelijk te maken wat het effect en de kosten zijn van de initiële inductietherapie, met name het effect van de rituximab eerstelijns versus latere (onderhouds)behandelingen op de progressievrije overleving en algehele overleving van folliculair lymfoom. De CFH is verder van oordeel dat de aanvrager in het uiteindelijke dossier op $t=4$ de indirecte niet-medische kosten dient mee te nemen of goed moet onderbouwen waarom van het maatschappelijke perspectief kan worden afgeweken.

4.4. Tijdshorizon

De analyseperiode van de modelstudie is vijftwintig jaar in overeenstemming met de levenslange overleving van een gemiddelde patiënt met FL. De aanvrager geeft niet aan over welke periode gegevens voor effectiviteit en zorgconsumptie zullen worden verzameld.

Discussie:

Door de chronische aard van de aandoening, is een levenslange analyseperiode gepast. Als hiervan wordt afgeweken, dient een onderbouwing te worden gegeven. In de aanvraag voor de $t=0$ bij de 2e lijns onderhoudsbehandeling bij FL, werd een analyseperiode van dertig jaar voorgesteld. Graag beter onderbouwen waarom de levenslange overleving voor de gemiddelde FL patiënt verkort is van 30 jaar naar 25 jaar.

Conclusie: De CFH prefereert een levenslange tijdshorizon. Als hiervan wordt afgeweken is een sterke onderbouwing vereist alsmede een gevoeligheidsanalyse waarin een levenslange tijdshorizon gehanteerd wordt. De aanvrager dient aan te geven over welke periode gegevens zullen worden verzameld.

4.5. Model

Er wordt gebruik gemaakt van een voor Nederland aangepast internationaal Markov-model waarin de behandeling met rituximab vergeleken wordt met ondersteunende zorg. De lengte van de cyclus is een maand en de evaluatie periode is 25 jaar. In het model wordt een vergelijking gemaakt tussen onderhoudstherapie met rituximab en ondersteunende zorg.

De patiëntenpopulatie, die in het model wordt geanalyseerd, is beschreven. Er wordt geen rekening gehouden met de verschillende subpopulaties ontstaan door verschillen in voorafgaande inductietherapie (CHOP, R-CHOP, resulterend in partiële of complete remissie). Verder wordt de vergelijking gemaakt met ondersteunende behandeling. Deze behandeling wordt summier

beschreven. De overgangskansen van eerstelijns onderhoudsbehandeling naar tweedelijnsbehandeling zouden komen uit de EORTC 20981 studie volgens het volgende schema:

<u>1e lijns onderhoudsbehandeling</u>	<u>2e lijns onderhoudsbehandeling</u>
rituximab	26% rituximab + 74% observatie
observatie	49% rituximab + 51% observatie

Dus van de patiënten die in de eerste lijn onderhoudsbehandeling rituximab hebben ontvangen, gaat de aanvrager uit dat 26% in de 2^e lijnsbehandeling rituximab ontvangt en 74% geen rituximab. Voor de patiënten die in de 1^e lijnsbehandeling geen rituximab onderhoudsbehandeling kregen werd verondersteld dat 49% rituximab kreeg als 2^e lijnsonderhoudsbehandeling.

De aanvrager heeft gevoeligheidsanalyses uitgevoerd voor de tijdshorizon, utiliteiten, kosten en disconteringsfactor.

De kosten-utiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €6.412 per QALY en €5.742 per gewonnen levensjaar (LYG). De behandeling met rituximab kost in totaal gemiddeld €103.941 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de QALY van 9,25 over de gehele analyseperiode. Behandeling met ondersteunende zorg kost in totaal gemiddeld €93.315 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de QALY van 7,59 over de gehele analyseperiode.

Discussie: De modelstructuur, de gebruikte gegevens en bronnen, alsmede de resultaten voor de doelmatigheidsindicatie en de aannames worden beschreven. Voor de transitiekansen in de tweede lijn zijn gegevens uit de EORTC 20981 studie gebruikt. Echter, in deze studie werd geen rituximab als eerstelijns onderhoudstherapie gegeven. Het lijkt daarom voornamelijk niet plausibel dat deze gegevens zonder meer te vertalen zijn naar de situatie waarbij wel rituximab als onderhoudstherapie gegevens wordt in de eerste lijn. Om meer inzicht te krijgen in de invloed van de keuze voor de tweede lijns behandeling op de kosteneffectiviteitsschatting dienen ook twee scenario's doorgerekend te worden waarin beide behandelarmen in de tweede lijn rituximab (1^e scenario) of observatie (2^e scenario) krijgt.

Daarnaast dienen verdere univariate gevoeligheidsanalyses te worden uitgevoerd, omdat uit de univariate gevoeligheidsanalyses van de huidige aanvraag geen kritische parameters kunnen worden afgeleid. Zo dienen alle relevante klinische parameters (waaronder eerstelijnsbehandeling) in de gevoeligheidsanalyses te worden meegenomen.

Tot slot dient de horizon ook naar een langere tijdspanne gevarieerd te worden.

In haar reactie heeft de aanvrager additionele univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. Echter, doordat de kosten door bijwerkingen in de 2e lijn niet zijn meegenomen wijken de IKERs af van de eerder gepresenteerde berekeningen en zijn de kritische parameters onvoldoende na te gaan. De scenario analyses voor de 2e lijn waarin 0% rituximab behandeling krijgt of 100% rituximab behandeling zijn alleen uitgevoerd voor de kosten en niet voor de effecten van de behandeling. Dit is echter niet gedaan voor de base-case, waardoor vergelijking niet mogelijk is. De vergelijking was van belang, omdat rituximab effectiever lijkt te zijn als onderhoudsbehandeling in de 2e lijn ipv de eerstelijns. Momenteel kunnen we dus niet bepalen wat de IKERs van louter de eerstelijns zijn.

Verder is de doelmatigheidsindicatie opnieuw berekend en kwam de aanvrager nu op €1.655/QALY uit en €1.482/LYG. Daarentegen spreekt het NICE rapport van IKERs in verschillende gevoeligheidsanalyses met bereik £17.300 tot £35.000/QALY. Het is niet duidelijk waar deze 10-voudige verschillen door ontstaan zijn.

Tot slot werd in de recente NICE review gesuggereerd dat bij nader inzien volgens het kader van de NICE de eerstelijns onderhoudsbehandeling met rituximab niet kosteneffectief is.

Conclusie: Op t=4 dienen extra scenario's waarin gevarieerd wordt met de behandeling in de tweede lijn dienen te worden uitgevoerd. Deze aanpassing is nodig om meer inzicht te krijgen in de kosteneffectiviteit voor de indicatie waar deze aanvraag voor is ingediend, nl. de 1e lijns

onderhoudsbehandeling met rituximab. Verder dient de aanvrager meer (univariate) gevoeligheidsanalyses uit te voeren met alle klinische parameters in het model (waaronder de suggestie en extrapolatie van een effect op overleving). Tot slot dient de horizon gevarieerd te worden naar een langere periode.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft verschillende uitkomstenonderzoeken die mogelijk gebruikt kunnen worden om de incrementele kosten-utiliteit en incrementele kosten-effectiviteit en de doeltreffende toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk te bepalen.

5.1. Patiëntenpopulatie

Voor het uitkomstenonderzoek zal gebruikt gemaakt worden van de registers Hemobase en PHAROS.

In de in 2004 opgezette, prospectieve Nederlandse patiëntenregistratie Hemobase worden gegevens van alle nieuw gediagnosticeerde patiënten met non-Hodgkinlymfoom (NHL) uit de regio Friesland vastgelegd, waaronder patiënten met folliculair NHL. Voor de Hemobase is de verwachting om op T=4 gegevens te hebben verzameld voor 20 patiënten die zijn behandeld met rituximab met een minimale follow-up van 1 jaar. De Hemobase zal als een soort van Elektronisch patiënten dossier alle informatie over behandelingen als diagnoses, tests, en therapieën omvatten.

Daarnaast heeft de HOVON in samenwerking met de iMTA en de Integrale Kanker Centra (IKCs) de PHAROS registratie opgezet. Deze zal vanaf 2009 de patiënten prospectief volgen en zal daarnaast retrospectieve informatie verzamelen voor patiënten met NHL, waaronder folliculair lymfoom, die tussen 2000 en 2008 zijn gediagnosticeerd en nu een vervolgbehandeling krijgen. Verwacht wordt dat middels deze database gegevens van 524 patiënten beschikbaar zullen zijn voor de t=4 indiening. Het betreffen gegevens over de behandeling van de patiënten, gebaseerd op de patiëntenstatus.

Voor de meting van de kwaliteit van leven en zorggebruik na behandeling wordt verwezen naar de IKZ database. Patiënten die in de periode 1999-2008 met NHL zijn gediagnosticeerd zullen benaderd worden om EQ-5D vragenlijsten in te vullen. Naar verwachting zijn dit er 2000, waarvan 75 % van de patiënten waarschijnlijk respons zal geven.

Conclusie: De PHAROS en Hemobase registers bestaan al enige tijd, en bevatten momenteel gegevens voor resp. 35 en 9 patiënten die eerstelijns rituximab therapie krijgen, t.o.v. resp. 269 en 64 die dit niet krijgen. .

5.2. Vergelijkende behandeling

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

Volgens de aanvrager geeft de HOVON richtlijn geen alternatieve behandeling dan "wait and see".

Discussie: Het is goed dat het uitkomstenonderzoek alle gangbare behandelingen meeneemt.

5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek

Patiëntkenmerken en klinische gegevens

Gegevens worden verzameld aan de hand van 'Case Report Forms' (CRFs) voor het PHAROS register. Voor de Hemobase wordt gebruik gemaakt van de informatie in het EPD. Tot slot zal informatie worden verzameld in klinische studies die nog gaande zijn.

De PHAROS gegevens zullen uit academische- en perifere ziekenhuizen komen. De Hemobase gegevens komen uit 5 Friese ziekenhuizen. De volgende gegevens worden in de Hemobase en HOVON registraties verzameld:

- basiskkenmerken (demografische gegevens van de patiënten, diagnose en histologie typering, gebruikte procedures voor diagnose en behandeling, co-medicatie, bijwerkingen, soort behandeling, behandelduur, gebruikte dosering en aantal kuren, redenen voor stoppen/aanpassen van de behandeling)

- klinische uitkomstmaten (PFS, behandelrespons, tijd tot vervolgbehandeling, overleving, toxiciteit)

kwaliteit van leven

Dit zal worden bepaald in de regio IKZ op basis van selectiecriteria van PHAROS, maar als onafhankelijk onderzoek. De Nederlandse utiliteiten zullen op t=4 vergeleken worden met de in het FE model gebruikte utiliteiten die afkomstig zijn uit gepubliceerd onderzoek.

Kosten

Gegevens over zorgconsumptie en behandelpatronen (algehele behandelkosten, poliklinische en ziekenhuisbezoeken) zal verzameld worden met behulp van CRFs en statusonderzoek door medewerkers van de verschillende IKCs voor PHAROS. Voor de Hemobase wordt gebruik gemaakt van de informatie in het EPD waarbij dezelfde gegevens verzameld worden als bij PHAROS het geval is.

Discussie:

Het gepubliceerde onderzoek waaruit de utiliteiten zijn afgeleid, zijn afkomstig uit een studie van de UK waarin met behulp van de EQ-5D vragenlijst de kwaliteit van leven bij patiënten met verschillende stadia van de ziekte is bepaald. Het is niet duidelijk of de gevonden waarden voor kwaliteit van leven extrapoleerbaar zijn voor de Nederlandse situatie. Ook lijkt het dat deze patiënten geen rituximab behandeling hebben gekregen aangezien alleen chemotherapie wordt genoemd.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de Hemobase en het PHAROS register goede bronnen voor de gegevensverzameling vormen. De aanvrager dient duidelijk te beschrijven uit welke bronnen de gegevens komen. De CFH acht het noodzakelijk additionele effectiviteitsgegevens te verzamelen in de Nederlandse registers. Wat betreft de Hemobase, vraagt de CFH zich af in hoeverre de EPD kan worden geraadpleegd, aangezien deze niet landelijk beschikbaar komt. Verder vindt de CFH het van belang, dat de aanvrager utiliteiten verzamelt voor de Nederlandse situatie.

5.4. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

De incrementele kosten-effectiviteit van rituximab zal berekend worden met behulp van het zonodig aangepaste t=0 model.

5.5. De doelmatige toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk

Op basis van de resultaten uit de PHAROS registratie ondersteund met resultaten uit de Hemobase kan een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk. Dit staat beschreven in het dossier van de aanvrager.

6. Uitvoerbaarheid

Het model is toepasbaar voor de Nederlandse situatie. De uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek hangt samen met het verloop van de registers en internationale studie. De participatie van de beroepsgroep, HOVON, is essentieel.

Conclusie: De CFH denkt dat het uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is. De uitvoerbaarheid hangt nauw samen met het verloop van de gegevensverzameling in de registers.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De door de aanvrager genoemde knelpunten en randvoorwaarden zijn:

- Financiering en samenwerking van verschillende partijen om PHAROS ook in de toekomst door te laten gaan. Op dit moment is geld beschikbaar voor een periode van 4 jaar. Farma bedrijven die later ingestapt zijn hebben opnieuw geld beschikbaar gesteld en met VWS wordt besproken in hoeverre zij voor continuïteit kunnen zorgen.

- Deelname van voldoende HOVON behandelcentra en de nauwgezetheid van dataverzameling binnen deze centra. Doordat gewerkt wordt met patiënten statussen kunnen er kwaliteitsverschillen ontstaan door ontbrekende informatie.
- De data verzameld in de verschillende regio's is representatief voor Nederland. Pharos heeft op dit moment nog geen landelijke dekking.
- Het aantal patiënten dat in de praktijk met rituximab onderhoudstherapie wordt behandeld. Ondanks de HOVON richtlijn zal dit moeten blijken in de toekomst.
- Bias in observationeel onderzoek waardoor het niet bruikbaar is voor het beoordelen van effectiviteitsparameters.
- Dynamiek in klinisch handelen door de introductie van nieuwe behandelingen, uitbreiding indicaties, wijziging in richtlijnen of financiering van behandeling.
- Tijdige beschikbaarheid van voldoende overlevingsgegevens in de PRIMA en EORTC 20981 follow-up studie en de mate waarin cross-over de interpretatie van de data beïnvloed. Op dit moment is dat in beide klinische studies toegestaan.
- Het aantal relevante data dat door PHAROS en Hemobase verzameld wordt.
- Beschikbaar en relevant zijn van de utiliteiten zoals verzameld in de regio IKZ voor de economische analyse van rituximab onderhoudstherapie.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten en benadrukt de onduidelijkheid omtrent de verzameling van data in registers. De aanvrager dient inzichtelijk te maken hoe deze zal bewerkstelligen dat de registers een voldoende aandeel van de Nederlandse patiënten zal bevatten en de gegevensverzameling voldoende spoedig zal verlopen. Verder is het van belang om de IKERs voor specifiek de eerstelijns onderhoudsbehandeling inzichtelijk te maken.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager noemt de volgende studies met onderhoudstherapie met rituximab bij FL bij onbehandelde patiënten: PRIMA (n=1018) RCT; ECOG 1496 (n=248) RCT; SAKK 35/98 (n=51); Maxima (n=397) cohort studie. Voor de PRIMA en de SAKK 35/98 is momenteel nog lange termijn follow up gaande. Daarnaast bericht de aanvrager nog van een aantal studies bij patiënten met FL die al eerder zijn behandeld.

9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling voorlopig voldoende is uitgewerkt om op basis van de beschreven modelstudie en het uitkomstenonderzoek een uitspraak te kunnen doen over zowel de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing over 4 jaar. Het is echter de vraag of voldoende gegevens gegenereerd zullen worden.

De aanvrager dient rekening te houden met de volgende aspecten:

- 1) Het is van belang voldoende gegevens te verzamelen voor utiliteiten van de behandelde en de controle-groep. Ook zijn op t=4 voldoende gegevens nodig van de covariaten die bepalend zijn om wel of niet tot eerstelijns rituximab onderhoudsbehandeling over te gaan.
- 2) Nadere effectiviteitsgegevens (progressievrije overleving, algehele overleving en utiliteiten) voor de Nederlandse situatie, dienen in het uitkomstenonderzoek bepaald te worden en in het model geanalyseerd te worden.
- 3) De aanvrager dient het model dusdanig aan te passen dat op t=4 de scenario analyse voor de tweede lijns behandeling en de mogelijke kosteneffectiviteit van de eerstelijns onderhoudsbehandeling met rituximab door de beoordelaar nagegaan kan worden.
- 4) De aanvrager dient op t=4 de gevoeligheidsanalyses voor de klinische parameters te herhalen, met name voor de kritische parameters.

10. Referenties

1. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen, april 2006.

2. Faber LM. HOVON-richtlijn: behandeling van het indolente non-Hodgkin lymfoom. Ned Tijdschr Hematol 2006. voor publicatie geaccepteerd maar ingetrokken.
3. Oxford Outcomes Ltd. Utility values in follicular lymphoma. Draft report, presented to Roche UK, 16 December 2005.
4. Nice Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma Issued: June 2011 TA226.
5. Nice Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma Issued: January 2012. TA243.

Kostenprognose van opname van rituximab (Mabthera®) bij eerstelijns onderhoudsbehandeling voor NHL in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor rituximab (Mabthera®) in 2014. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel

Rituximab (Mabthera®) is geregistreerd voor¹:

Non-Hodgkin lymfoom (NHL)

1. De behandeling van nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met chemotherapie.
2. **Onderhoudsbehandeling van patiënten met folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie**
3. De behandeling van patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie.
4. In combinatie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon) chemotherapie eëndiceerd voor de behandeling van patiënten met CD20 positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom.

Chronische lymfatische leukemie (CLL)

5. In combinatie met chemotherapie voor de behandeling van patiënten met onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die eerder zijn behandeld met monoklonale antilichamen waaronder Mabthera, of patiënten refractair voor eerdere behandeling met MabThera plus chemotherapie.

Reumatoïde artritis

6. In combinatie met methotrexaat voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of intolerantie hebben ondervonden bij andere Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs), inclusief één of meer tumor necrose factor (TNF)-blokkerende therapieën.

Deze kostenprognose richt zich op de kosten die gepaard gaan met het gebruik van rituximab als onderhoudsbehandeling van patiënten met folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie.

2. Uitgangspunten

Indicatie

Het oordeel van de CFH over de therapeutische waarde luidt: "Bij de onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom bij patiënten die responderen op een eerstelijns inductietherapie heeft rituximab een therapeutische meerwaarde in vergelijking met observatie."²

Aantal patiënten

In Nederland werden in 2010 3863 nieuwe gevallen van non-Hodgkin lymfoom gediagnosticeerd. Hiervan hadden 1769 patiënten de vorm indolente B-cel lymfoom of CLL, 1814 patiënten een agressieve vorm van B-cel non-Hodgkin lymfomen, en 280 patiënten de vormen 'mature T-cel en NK-cel' tumoren.³

De aanvrager geeft aan dat 22% van de non-Hodgkin lymfomen gevormd wordt door de groep folliculair lymfomen. Extrapolatie van figuur 2 van de website hematologienederland wekt de indruk dat dit een redelijke schatting is voor de Nederlandse incidentie. 22% van 3.863 = 850. Verder heeft 9% van de folliculair lymfoom patiënten een grootcellige, agressieve vorm, welke volgens de aanvrager en richtlijn van de beroepsgroep behandeld worden als een diffuus grootcellig lymfoom. Van de overige folliculaire lymfomen ($773 = (100\% - 9\%) * 850$) heeft 78% een laaggradig lymfoom stadium III/IV (n= 606).

.⁴ Patiënten met folliculair lymfoom (stadium III/IV) worden allereerst behandeld met een combinatie van rituximab/cyclofosfamide/vincristine en prednison (R-CVP). Bij een hoge FLIPI score kan eventueel een combinatie van rituximab/cyclofosfamide/doxorubicine/ vincristine en prednison (R-CHOP) worden overwogen. Oudere patiënten die niet voor R-CVP in aanmerking komen krijgen chloorambucil + rituximab. Als tweedelijnsbehandeling kan weer rituximab met chemotherapie worden ingezet gevolgd door rituximab onderhoudsbehandeling. Als derdelijnsbehandeling komt autologe of allogene stamceltransplantatie of ibritumomab in aanmerking⁵

De fabrikant schat in samenspraak met leden van de HOVON dat van alle nieuwe patiënten met folliculair lymfoom 80% zal starten met enigerlei vorm van therapie. Hiermee blijven 483 patiënten over voor eerstelijns inductiebehandeling. Hiervan zal 1/8 voor chloorambucil behandeling in aanmerking komen, bij deze groep is eerstelijns onderhoudsbehandeling met rituximab niet onderzocht. Na de eerstelijns inductiebehandeling van de overige 7/8 (n=422) zal naar schatting 85% van de patiënten een rituximab onderhoudsbehandeling ondergaan (n=359).

Hiermee komen er jaarlijks ongeveer 360 nieuwe patiënten in aanmerking voor eerstelijns onderhoudsbehandeling met rituximab. Aangezien de behandeling 2 jaar duurt, ondergaan jaarlijks 720 patiënten deze onderhoudsbehandeling.

Dosering en duur van het gebruik

De onderhoudsbehandeling met rituximab duurt maximaal twee jaar en bestaat uit een intraveneuze infusie van 375 mg/m² lichaamsoppervlakte eenmaal per twee maanden. In totaal bestaat een onderhoudsbehandeling met rituximab uit maximaal 12 infusies per patiënt in een periode van twee jaar.

Rituximab kan geleverd worden in 10 ml en 50 ml flacons beide met 10 mg/ml. Rituximab kost € 275,52 per 100 mg. Voor een gemiddelde patiënt met een lichaamsoppervlakte van 1,8 m² bedraagt de dosis $375 \times 1,8 = 675$ mg. Hiervoor zijn 1 flacon met 500 mg rituximab en 2 flacons met 100 mg rituximab benodigd. Per toediening bedragen de kosten van rituximab hiermee € 1.929,-. Per jaar bedragen de kosten per patiënt € 11.572,-. Per onderhoudsbehandeling van twee jaar bedragen de kosten per patiënt gemiddeld €23.144,-.

3. Kostenprognose

Behandeling met rituximab kost maximaal circa € 11.572,- per patiënt per jaar. Hierbij wordt uitgegaan van een dosis van 375 mg/m² lichaamsoppervlakte eenmaal per twee maanden. Bij 360 nieuwe patiënten per jaar en een behandelduur van twee jaar bedragen de jaarlijkse kosten van rituximab voor de eerstelijns onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom circa 8

2011104125 rituximab (Mabthera®)

miljoen euro. Deze omzet wordt bereikt in het tweede jaar nadat de eerste patiënten met een onderhoudsbehandeling met rituximab beginnen.

4. Referenties

1. SmPC rituximab (Mabthera®), 20 december 2010.
2. Farmacotherapeutisch rapport rituximab (Mabthera®), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2011.
3. <http://www.cijfersoverkanker.nl/>
4. <http://www.hematologienederland.nl/non-hodgkin-lymfomen>
5. Hovon richtlijn Folliculair lymfoom, Versie 1.0 feb 2011.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: rituximab (Mabthera®)

Aanvraag: T=0

Besproken op: 27-02-2012 en 28-11-2011

27-02-2012

Agendapunt 8

rituximab (MabThera®; t=0) CFH 181/2011032874

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van rituximab voor de eerstelijns onderhoudstherapie bij folliculair lymfoom. Er zijn reacties ontvangen van geraadpleegde partijen.

Discussie

FT-rapport

Er zijn geen opmerkingen.

CFH-advies

De Commissie stelt voor om ter verduidelijking na 'hernieuwde toepassing mogelijk' toe te voegen 'met rituximab'.

FE-rapport

De Commissie stelt voor om niet te spreken van 'behandeling in de eerste lijn' maar van 'gedurende eerstelijnsbehandeling'. In de samenvatting wordt bij doelmatigheidsindicatie toegevoegd dat het om 9,25 QALY's gaat. In het gedeelte over het model wordt ter verduidelijking een uitleg over de getallen toegevoegd bij het schema over overgangskansen.

Brieven

Het CVZ licht toe dat het oordeel nog zal worden toegevoegd aan de conceptbrieven.

Besluit

De Commissie besluit definitief dat rituximab op t=0 voor de eerstelijns onderhoudstherapie bij folliculair lymfoom een therapeutische meerwaarde heeft in vergelijking met observatie.

De Commissie gaat akkoord met de kostenprognose.

De Commissie besluit dat de doelmatigheid voldoende is onderbouwd.

28-11-2011

Agendapunt 13

rituximab (MabThera®; T=0) CFH 177/2011032874

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van rituximab voor de eerstelijns onderhoudstherapie bij folliculair lymfoom.

Discussie

FT-rapport

De Commissie merkt op dat in het rapport gesproken wordt over "niet eerder behandelde patiënten", maar het betreft juist patiënten die succesvol hebben gereageerd op inductiebehandeling. Er blijkt een discrepantie te bestaan tussen genoemde aantallen patiënten die staken met de behandeling wegens bijwerkingen, de Commissie stelt voor om de gegevens uit het 'European public assessment report' (EPAR) aan te houden. De Commissie twijfelt aan de genoemde frequentie van en soort ernstige ongunstige effecten en stelt voor om dit voor te leggen aan de beroepsgroep. De mogelijkheid om een volgende chemotherapiekuur te kunnen uitstellen, de veiligheid, de sterke trend naar voordeel op de 'overall survival' en het vermeld staan in de richtlijn van de beroepsgroep zijn voor de Commissie zwaarwegende argumenten.

Kostenprognose

Bij 550 nieuwe patiënten per jaar en een behandelduur van twee jaar bedragen de jaarlijkse kosten van rituximab circa 13 miljoen euro. De Commissie stelt voor om het verschil in aantal patiënten dat de fabrikant heeft berekend en het CVZ voor te leggen aan de beroepsgroep.

Vraagstelling doelmatigheidstoets

De Commissie is het eens met de geformuleerde kritiek op het model.

De aangepaste rapporten zullen vóór uitsturen naar veldpartijen worden voorgelegd aan een CFH-lid ter beoordeling.

Besluit

De Commissie besluit dat rituximab voor de eerstelijns onderhoudstherapie bij folliculair lymfoom een therapeutische meerwaarde heeft in vergelijking met observatie.

De rapporten worden aangepast conform de discussie en zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep Hovon, de patiëntenvereniging Lymfklierkanker Vereniging Nederland en Zorgverzekeraars Nederland worden gestuurd.