



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland
T.a.v. mevrouw A. Sonneveldt
Postbus 520
3700 AM ZEIST

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon
Dr. Ir. W.G. Goettsch

T +31 (0)20 797 80 57

0530.2013087939

Datum 4 oktober 2013
Betreft Beoordeling en duiding crisantaspase (Erwinase®)

Onze referentie
0530.2013087939

Geachte mevrouw Sonneveldt,

CVZ heeft op grond van de overwegingen van risicogericht pakketbeheer, crisantaspase (Erwinase®) beoordeeld. Dit heeft geleid tot de volgende twee conclusies:

CVZ is van oordeel dat crisantaspase (Erwinase®), toegepast voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en derhalve onder de dekking van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) valt.

Ook stelt het CVZ vast dat de toepassing van crisantaspase (Erwinase®) bij ALL en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom onderdeel is van het verzekerde pakket en in aanmerking komt voor voorwaardelijke financiering.

Ter toelichting hierbij het volgende:

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Crisantaspase (=Erwinia asparaginase) is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of crisantaspase valt onder de dekking van de zorgverzekering zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft dit de vragen of crisantaspase zorg is, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden, en of deze zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

In het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het CVZ leiden. Hierbij heeft het CVZ zich laten adviseren door zijn commissie farmaceutische hulp (CFH), nu de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De CFH is tot het advies gekomen dat bij behandeling van patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom die overgevoelig zijn voor (PEG)-asparaginase, het geneesmiddel crisantaspase een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van het stoppen met *E. coli* asparaginase. Voor patiënten die een klinische allergie of 'silent inactivation' voor *E. coli* asparaginase en PEG-asparaginase vertonen is crisantaspase (*Erwinia* asparaginase) de enige optie om de asparaginase-behandeling te kunnen continueren. Dit alles leidt tot een toename van 10-15% in de EFS (Event Free Survival) bij ALL in vergelijking met het stoppen met *E. coli* (PEG)-asparaginase. Het betekent dat crisantaspase bij genoemde indicaties

voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarom onderdeel is van de verzekerde dekking van het basispakket van de Zvw.

**College voor
zorgverzekeringen
Pakket**

Voorwaardelijke financiering

Crisantaspase past binnen uw beleid om innovatieve geneesmiddelen voorwaardelijk te financieren in het kader van het verzekerde basispakket. Deze voorwaardelijke opname zal gepaard gaan met door de behandelende beroepsgroep uit te voeren onderzoeken gericht op het in kaart brengen van de (relatieve) effectiviteit en kosteneffectiviteit bij gebruik in de dagelijkse praktijk.

Datum
4 oktober 2013

Onze referentie
0530.2013087939

Het CVZ is van oordeel dat op basis van de verschillende afgeronde en lopende (ALL-10 en ALL-11 studies) onderzoeken voldoende gegevens over het dagelijkse gebruik van crisantaspase worden verzameld. Om die reden is het CVZ van mening dat er na 4 jaar voldoende mogelijkheden zijn om het gepast gebruik en de kosteneffectiviteit van crisantaspase betrouwbaar te kunnen vast stellen.

Het CVZ stelt vast dat de toepassing van crisantaspase (Erwinase®) bij ALL en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom onderdeel is van het verzekerde pakket en in aanmerking komt voor voorwaardelijke financiering. Dit houdt in dat er voor crisantaspase informatieverzameling dient plaats te vinden over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit in de praktijk. De bijgevoegde vraagstelling doelmatigheidstoets gaat verder in op de details. Uiterlijk op 30 september 2017 dient de aanvrager op basis van de aanvullende praktijkgegevens de benodigde informatie over de kosteneffectiviteit aan te leveren aan het CVZ. Het CVZ zal hierover met de aanvrager enige tijd voor de herbeoordeling nadere afspraken maken.

Op basis van de benodigde informatie zal CVZ een herbeoordeling doen. Bij deze beoordeling zal opnieuw de kosteneffectiviteit en doelmatige toepassing van crisantaspase worden geëvalueerd.

Financieel arrangement

Parallel aan de voorwaardelijke financiering, adviseert het CVZ de minister om een financieel arrangement met de fabrikant aan te gaan om de kosteneffectiviteit te verbeteren. Op basis van de huidige prijsstelling bedraagt de ICER € 224.000 c.q. € 119.000 per gewonnen levensjaar van goede kwaliteit bij tijdshorizons van 5 en 10 jaar. Omdat de geschatte kosten die jaarlijks met het gebruik van het middel gepaard gaan niet verwaarloosbaar zijn (ongeveer € 5,8 miljoen op jaarbasis), kan een financieel arrangement ervoor zorgen dat voor dit product een redelijke verhouding tussen additionele meerwaarde en extra kosten wordt bereikt.

Tot slot

Medisch-specialistische zorg die valt onder dekking van het basispakket is in de polissen van zorgverzekeraars open omschreven. Door het CVZ uitgebrachte standpunten zijn expliciete uitspraken over de inhoud van het basispakket, waardoor aanpassing van de polissen door de zorgverzekeraars niet nodig is.

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en de dure geneesmiddelen vast en heeft voor crisantaspase een zorgactiviteit in de vorm van een add-on vastgesteld.

Dit standpunt van het CVZ is voor de praktijk richtinggevend. Tegen dit standpunt staat geen bestuursrechtelijk beroep open. De uitvoering geschiedt door de zorgverzekeraar ter uitvoering van zijn privaatrechtelijke polis.

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Hoogachtend,

Datum
4 oktober 2013


Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Onze referentie
0530.2013087939

Farmacotherapeutisch rapport crisantaspase (Erwinase®) voor de indicatie(s) acute lymfatische leukemie & lymfoblaster non-Hodgkin lymfoom

Geneesmiddel. Crisantaspase (asparaginase uit *Erwinia chrysanthemi*; Erwinia L-asparaginase). Poeder voor oplossing tot intraveneuze, intramusculaire of subcutane injectie. Flacon à 10.000 IE voor reconstitutie met 1-2 ml 0,9 % NaCl-oplossing voor injectie.

Geregistreerde indicatie. Crisantaspase wordt gebruikt in combinatie met andere chemotherapeutica, hoofdzakelijk bij kinderen voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL). De geregistreerde indicatie van crisantaspase sluit toepassing bij volwassenen overigens niet uit. Patiënten die worden behandeld met L-asparaginase uit *E. coli* bij wie overgevoeligheid voor dat enzym ontstaat, kunnen met crisantaspase worden blijven behandeld omdat de twee enzymvormen immunologisch verschillend zijn.

Dosering. Afhankelijk van behandelprotocol 10.000 - 30.000 IE/m² lichaamsoppervlak, intraveneus toegediend, drie keer per week gedurende de inductie en intensificatie van de behandeling.

Werkingsmechanisme. Het enzym L-asparaginase splitst L-asparagine, een voor bepaalde tumorcellen essentieel aminozuur, in L-asparaginezuur en ammoniak. De depletie van asparagine leidt tot verminderde eiwitsynthese met als gevolg groeiremming en celdood van de tumorcellen. Gezonde cellen zijn minder afhankelijk van exogeen asparagine, omdat ze in staat zijn zelf asparagine te synthetiseren. Daardoor zijn ze minder gevoelig voor L-asparaginase.

Bijzonderheden. Crisantaspase is in 1997 in Nederland geregistreerd voor acute lymfoblastische leukemie en als Erwinase® ingeschreven in het handelsregister onder nummer RVG 16986. In de officiële bij het CBG vastgelegde SPC staat als dosering 6.000 IE/m² lichaamsoppervlak (200 IE/kg lichaamsgewicht), drie keer per week gedurende drie weken.

De dosering van crisantaspase toegepast voor acute lymfatische leukemie en non-Hodgkin lymfoom in deze beoordeling is 3-5 x zo hoog als de in de SPC vastgelegde dosering en betreft dus een in Nederland niet-geregistreerde indicatie. In de VS is crisantaspase in 2011 bij de FDA geregistreerd onder vermelding van een dosis van 25.000 IU/m², drie keer per week intramusculair toe te dienen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Inactivatie door klinische allergie of 'silent inactivation' van asparaginase maakt het gebruik van *E. coli* (PEG)-asparaginase onmogelijk en niet effectief. Voor deze patiënten is crisantaspase de enige optie om asparaginase te kunnen blijven gebruiken en te voorkomen dat de EFS daalt met 10-15%. Er is geen kruisovergevoeligheid tussen asparaginase en crisantaspase en de met crisantaspase bereikte asparaginase spiegels zijn voldoende hoog om 100% asparagine depletie te kunnen bereiken.

Ongunstige effecten. Het type, de mate en de ernst van de bijwerkingen van asparaginase en crisantaspase zijn vergelijkbaar. Het SKION ALL11 protocol heeft *E. coli* asparaginase vervangen door PEG-asparaginase omdat de gepegyleerde vorm minder risico op antilichamvorming en overgevoelighedsreacties met zich meebrengt.

Ervaring. Er is ruime ervaring met de verschillende soorten asparaginase bij de behandeling van ALL en lymfoblastair non Hodgkin lymfoom. Crisantaspase is sinds 1997 in Nederland geregistreerd. Asparaginase is sinds 1998 in Nederland op de markt. PEG-asparaginase is in Nederland en bij EMA niet geregistreerd, maar wel in diverse landen nationaal geregistreerd.

Toepasbaarheid. Er zijn geen verschillen tussen de toepasbaarheid van crisantaspase en *E. coli* (PEG)-asparaginase met betrekking tot interacties, waarschuwingen en voorzorgen. In geval van een overgevoeligheid voor of inactivatie van *E. coli* asparaginase en PEG-asparaginase is crisantaspase vaak nog wel toepasbaar.

Gebruiksgemak. Zowel *E. coli* asparaginase als crisantaspase worden 2-3 keer per week intraveneus toegediend, meestal via een centraal veneuze lijn. Toediening van PEG-asparaginase vindt veel minder frequent plaats doordat pegylering de halfwaardetijd sterk heeft verlengd. Een vergelijking tussen het gebruiksgemak van crisantaspase en *E. coli* (PEG)-asparaginase is niet zinvol om te maken omdat er geen alternatief is voor crisantaspase bij inactivatie van (PEG)-asparaginase ten gevolge van overgevoeligheid.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Asparaginase is een belangrijk onderdeel in de behandeling van ALL en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom. Het gebruik van asparaginase is opgenomen in alle nationale en internationale protocollen voor behandeling van deze ziekten. Voor patiënten die een klinische allergie of 'silent inactivation' voor *E. coli* asparaginase en PEG-asparaginase vertonen is crisantaspase (*Erwinia* asparaginase) de enige optie om asparaginase toe te kunnen blijven dienen en asparaginasespiegels te bereiken die leiden tot complete asparaginedepletie. Continuering van de asparaginase behandeling met crisantaspase leidt tot een toename van 10-15% van de EFS bij ALL in vergelijking met het stoppen van *E. coli* (PEG)-asparaginase. Bij behandeling van patiënten met ALL en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom die overgevoelig zijn voor (PEG)-asparaginase heeft crisantaspase (*Erwinia* asparaginase) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van het stoppen met *E. coli* asparaginase.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Acute lymfatische leukemie (ALL) is een vorm van leukemie, kanker van de witte bloedcellen, gekarakteriseerd door een woekering van lymfoblasten. 'Acute' refereert aan het relatief korte tijdverloop van de ziekte, met een dodelijke afloop als hij niet behandeld wordt, ter onderscheiding van de chronisch lymfatische leukemie (CLL) die een tijdverloop van vele jaren kan hebben. Het kenmerk van ALL is een ongecontroleerde deling van witte bloedcellen (lymfocyten) in het beenmerg. Deze maligne bloedcellen rijpen niet uit en worden daarom 'blasten' genoemd. De blasten komen massaal in het bloed terecht of sterven al af in het beenmerg. In beide gevallen ontstaat er een tekort aan gezonde rijpe witte bloedcellen. De ongecontroleerde deling volgt op een verandering in het DNA van de beenmergcellen (met onbekende oorzaak), waardoor zij afwijkende bloedcellen gaan produceren. De maligne beenmergcellen reageren niet meer op signalen om de aanmaak te remmen als er voldoende cellen zijn geproduceerd, waardoor een overmaat aan abnormale bloedcellen ontstaat.

Lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom is een ziekte die lijkt op ALL, en kan feitelijk beschouwd worden als een deelindicatie van ALL. De woekering van lymfoblastaire cellen vindt hier vooral in de lymfeklieren plaats.

Symptomen.^{1,2,6} Door de woekering van abnormale cellen in het beenmerg komt de productie van de normale bloedcellen in het gedrang, wat zich uit in bloedarmoede en/of een gestoorde bloedstolling. Na verloop van tijd komen de abnormale cellen ook in de bloedbaan en soms ook in de organen terecht. Bepaalde weefsels kunnen dan overvol raken met abnormale cellen, onder meer te merken aan vergrote lymfeklieren, een vergrote milt en/of een vergrote lever. De symptomen van ALL zijn moeheid, bloedingsneigingen, koorts, botpijn, infecties, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, hematomen (bloeduitstortingen), petechieën, anemie (bloedarmoede), trombopenie, leukocytose met lymfatische blasten. De klachten treden meestal binnen al binnen enkele weken na het ontstaan van de woekering op. Bij lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom staat aanvankelijk lymfadenopathie op de voorgrond.

Prevalentie/incidentie.¹⁻⁵ Met een incidentie van ongeveer 8 gevallen per 1.000.000 kinderen is ALL een zeldzame ziekte. Desondanks is deze bloedziekte bij kinderen, vooral in de leeftijd van twee tot tien jaar (mediaan 3,5 jaar), de meest voorkomende vorm van kanker. Per jaar stellen artsen bij ca. 500 kinderen kanker vast, waarvan 120 met ALL en 15 met lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom. Bij volwassenen is de incidentie van ALL ca. 80-100 patiënten per jaar.

Ernst.^{6,7} ALL is een levensbedreigende ziekte. De ziektevrije overlevingskans of event-free survival (EFS) van kinderen met ALL is de laatste 50 jaar gestegen van 0% naar circa 80%, te danken aan effectieve combinatie van chemotherapie schema's. Ongeveer 45% -60% van de volwassenen heeft een langdurige EFS. De combinatie chemotherapie heeft wel ernstige bijwerkingen op de korte termijn, die leiden tot een verminderde kwaliteit van leven tijdens de intensieve behandelingsfasen.

Behandeling.⁸⁻¹² In veel landen hebben oncologen protocollen opgesteld voor de behandeling van ALL bij kinderen en (jong)volwassenen. Kinderen met een lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom worden ook behandeld volgens ALL protocollen. De behandeling bestaat uit chemotherapie gedurende een periode van twee jaar, bestaande uit inductie, consolidatie, intensivering (of reïnductie), af te ronden met een onderhoudsbehandeling. De laatste jaren is de chemotherapie van de intensiveringsfase verzwaard, waarmee een verlenging van de EFS (Event Free Survival) is bereikt. De diverse nationale protocollen verschillen op punten, maar asparaginase vormt in alle protocollen een belangrijk onderdeel van de behandeling. Er bestaan drie soorten asparaginase, die verschillen in farmacokinetiek, farmacodynamiek, frequentie van overgevoelighedsreacties, keerdosis en doseerfrequentie:

1. Onbewerkt (native) *E. coli* asparaginase
2. PEG-asparaginase (*E. coli*)
3. *Erwinia* asparaginase of crisantaspase

De eerste twee soorten zijn afkomstig uit de *E. coli* bacterie, en vertonen daarom een grote mate van kruisovergevoeligheid. PEG-asparaginase is gePEGyleerd asparaginase. Door de pegylering zijn er minder allergische reacties en heeft PEG-asparaginase een veel langere halfwaardetijd dan onbewerkte asparaginase of crisantaspase. Crisantaspase komt uit een andere bacteriestam, de *Erwinia chrysanthemum bacillus*, en vertoont geen kruisovergevoeligheid.^{24, 25}

De halfwaardetijd van (PEG) *E. coli* asparaginase is langer dan die van *Erwinia* asparaginase. Hierdoor zijn bij *Erwinia* asparaginase hogere doses en hogere toedieningsfrequentie nodig om adequate serumspiegels te bereiken.

In Nederland hebben de SKION (Stichting KinderOncologie Nederland) en de HOVON (stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) protocollen ontwikkeld voor de behandeling van ALL en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom.^{3,14} De toedieningsschema's en doseringen van de asparaginasepreparaten zijn verschillend vanwege de andere farmacokinetische eigenschappen.^{15, 16-23}

Kinderen

Behandeling van kinderen met ALL vindt in Nederland sinds 1970 plaats volgens de landelijke behandelprotocollen van de SKION, een landelijk samenwerkingsverband van zeven kinderoncologische- en stamceltransplantatiecentra. Het SKION ALL-10 behandelprotocol schrijft *E. coli* asparaginase voor de inductiefase voor en PEG-asparaginase voor de intensivering. De minimale restziekte (MRD of minimal residual disease) wordt met behulp van moleculaire technieken bepaald om te komen tot een risico classificatie van ALL. Ongeveer 25% van de patiënten valt in de SR (standaard risico) groep, 65% in de MR (medium risico) groep en 10% in de HR (hoog risico) groep. Per risicogroep gebruikt men verschillende behandelingschema's en hoeveelheden asparaginase. Als de patiënt een allergische reactie vertoont op PEG-asparaginase vindt een switch plaats naar crisantaspase. Ook in buitenlandse ALL protocollen is dit advies opgenomen.

Per april 2012 is het SKION ALL-11 protocol geïntroduceerd. Dit gebruikt geen *E. coli* asparaginase meer vanwege het hoge risico op antistofvorming en veel overgevoelighedsreacties. Bij alle patiënten bestaat de eerstelijnsbehandeling dan uit PEG-asparaginase en vindt een switch plaats naar crisantaspase bij een allergische reactie (klinische allergie of 'silent inactivation'). Het SKION ALL11 adviseert een dosering van 10.000 – 30.000 IU/m² crisantaspase één keer per 2 à 3 dagen. Als de patiënt ook een overgevoelighedsreactie op crisantaspase krijgt moet de asparaginase therapie gestaakt worden en is er geen alternatief.¹³

Volwassenen

Het HOVON100 protocol voor volwassenen met ALL maakt onderscheid tussen 18-40 jarigen en patiënten ouder dan 40 jaar. Jongere patiënten krijgen meer PEG-asparaginase in de inductie- en intensiveringsfase, terwijl de ouderen alleen PEG-asparaginase in de consolidatiefase krijgen.

Adolescenten

Op basis van diverse studies²⁶⁻²⁸ is gebleken dat adolescenten (15-21 jaar) met ALL bij behandeling met pediatrische protocollen een betere prognose hebben dan bij behandeling met 'volwassen' protocollen.

2. Beoordelingsmethode

2.a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Voor beoordeling van de therapeutische waarde van crisantaspase als optie **na** behandeling met PEG-asparaginase is 'niet behandelen' daarom de aangewezen vergelijkende behandeling. Voor patiënten met overgevoelighedsreacties op PEG-asparaginase is er geen alternatief behalve crisantaspase beschikbaar. Klinische trials waarin patiënten met ALL géén behandeling met asparaginase krijgen zijn op ethische gronden niet uitvoerbaar, vanwege het bewezen effect van asparaginase. Voor de beoordeling van crisantaspase moet daarom gebruik gemaakt worden van studies waarin patiënten hebben gefaald op (PEG)-asparaginase, hetzij door allergie, hetzij door 'silent inactivation' of 'silent hypersensitivity'. Bij 'silent inactivation' ontwikkelen patiënten anti-asparaginase antilichamen, maar vertonen geen klinische reacties van overgevoelighedsreacties.

Belangrijke indirecte vergelijkingen die dan gemaakt kunnen worden zijn:

- Vergelijken van de veranderingen in Event Free Survival (EFS) bij patiënten die overgevoelighedsreacties op PEG-asparaginase vertonen, ten opzichte van patiënten die deze niet vertonen en ten opzichte van patiënten die 'silent inactivation' hebben.
- De effectiviteit van crisantaspase (uitgedrukt in EFS, asparaginase spiegel en asparaginedepletie), in studies aangetoond, vergelijken met de effectiviteit van andere soorten asparaginase (vooral PEG-asparaginase).^{15, 17, 29, 30}

2.b Relevante uitkomstmaten

Ziektevrije overleving (EFS)

Event Free Survival (EFS) of ziektevrije overleving is een belangrijke uitkomstmaat in de oncologie. Als definitie van EFS geldt de tijd vanaf de diagnose tot het niet reageren op behandeling of de dood, b.v. falen van de inductie¹, relapse², dood tijdens inductie of remissie. De EFS rate geeft het percentage patiënten aan dat in continue complete remissie is, na een bepaalde follow-up duur. Het is een primaire 'harde' uitkomstmaat.

Asparaginase spiegel

Hoewel de drie soorten asparaginase verschillen in farmacokinetiek, met verlengde halfwaardetijd van de gepegyleerde vorm, is het werkzame enzym hetzelfde, namelijk L-asparaginase. De hoogte van de asparaginase spiegel die in vivo wordt bereikt na toediening van een bepaalde dosis van een asparaginesoort, met een bepaalde toedieningsfrequentie, is een klinische surrogaat uitkomstmaat voor de effectiviteit. Deze spiegel is rechtstreeks gecorreleerd aan de mate van asparagine depletie.^{15, 17, 29, 30} Bij een asparaginase spiegel van 50-100 IU/L wordt volledige asparagine depletie bereikt.

Asparagine depletie

Deze uitkomstmaat is gerelateerd aan de vorige en betreft eveneens een surrogaat uitkomstmaat. Asparaginase breekt het aminozuur asparagine af. De depletie van asparagine leidt tot een verminderde eiwitsynthese waardoor celdood wordt geïnduceerd.¹⁵ De mate van asparagine depletie is daarom een goede maat voor de werkzaamheid van asparaginase.

2.c Verantwoording literatuuronderzoek

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van de SmPC-tekst en de FDA labelinformatie van crisantaspase, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van ongepubliceerd materiaal. De resultaten van een evaluatie van behandeling met het SKION ALL10 protocol zijn nog niet gepubliceerd, maar heeft de CFH geaccepteerd op basis van verifieerbare, gegevens, aangeleverd via een abstract.³¹

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane in november 2012. De volgende termen werden bij de zoekactie naar geschikte studies gebruikt: asparaginase, crisantaspase, PEG asparaginase, *Erwinia* asparaginase, *E coli* asparaginase, acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma. Er werden geen relevante studies gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

¹ Het falen van de inductiefase van de chemotherapie doordat lymfoblasteren niet of onvoldoende reageren.

² Terugkeer van leukemie door kleine hoeveelheid achtergebleven leukemische stamcellen die opnieuw uitgroeien, maar ongevoelig zijn voor chemotherapie.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeksopzet (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	stat. analyse (ITT/PP)	Kans op bias
		aantal	kenmerken					
Panosyan, 2004 ³²	CCG-1961 Gerandomiseerde, prospectieve, vergelijkende studie met extensie (B)	1001	Kinderen (1-21 jaar) met ALL Inclusie: - nieuw gediagnostiseerde ALL - behandeld vgl CCG-1961 protocol Exclusie: LK3 leukemie	Vier armige studie 1. A <i>E coli</i> 90.000 IU/m ² 2. A <i>E coli</i> 126.000 IU/m ² 3. A <i>E coli</i> 54.000 IU/m ² gevolgd door PEG-A 15.000 IU/m ² 4. A <i>E coli</i> 54.000 IU/m ² gevolgd door PEG A 25.000 IU/m ² Overstap op A <i>Erwinia</i> bij klinische allergie	30 mnd	<i>Primair</i> - A-spiegels - Anti A antilichamen - Klinische allergie <i>Secundair</i> - Recidieven (events/EFS)	PP	
Asselin, 1999 ³³	Gerandomiseerde, prospectieve vergelijkende studie (B)	251	Kinderen met ALL Inclusie: - nieuw gediagnostiseerde ALL - behandeld vgl DFCI-ALL protocol 87-001	Drie armen: 1. A <i>E coli</i> 25.000 IU/m ² 2. PEG-A 2500 IU/m ² 3. A <i>Erwinia</i> 25.000 IU/m ² eenmalige toediening voor inductie	4,6 jaar	- Celddood in vivo en in vitro - Toxiciteit	PP	
Vrooman, 2010 ³⁴	Prospectieve, vergelijkende, observationele studie (B)	215	Kinderen met ALL Inclusie: - nieuw gediagnostiseerde ALL - behandeld vgl DFCI-ALL protocol 00-01 in CR start intensificatie	Twee armen 1. A <i>E coli</i> 2. A <i>Erwinia</i>	5,4 jaar	- EFS - A-spiegel - Toxiciteit - Klinische allergie	PP (alleen analyse patiënten met remissie bij start intensificatie)	

Toelichting afkortingen:

A : asparaginase
DFCI : Dana-Farber Cancer Institute
EFS : Event Free Survival

Tabel 2. Andere bronnen gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
SPC Erwinase® RVG 16986 ³⁵	CBG, update 2011
SPC Paronal® RVG 16575 ³⁶	CBG, update 2012
Erwinaze™ for injection, Full Prescribing Information ³⁷	drugs@FDA, 2011
Oncaspar™ Full Prescribing Information ³⁸	drugs@FDA, 2011
www.oncaspar.com	Sigma Tau
Pieters et al. L-asparaginase treatment in ALL: a focus on Erwinia asparaginase ¹⁵	
SKION ALL10 protocol, evaluatie op Asparaginase Expert meeting. dec 2011 ³¹	SKION
HOVON 100 protocol ¹⁴	
Duval et al. 2002 ³⁹	
Moghrabi et al. 2007 ⁴⁰	
Raetz, Salzer. 2010 ⁴⁵	

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van crisantaspase is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Vanwege het ontbreken van studies waarin crisantaspase direct vergeleken wordt met 'niet gebruiken van asparaginase' heeft de CFH gebaseerd op de volgende vraagstellingen bij de vaststelling van de therapeutische waarde van crisantaspase:

1. Is er bewijs dat inactivatie van (PEG)-asparaginase (door klinische allergie of 'silent inactivation') leidt tot vermindering van de EFS?
2. Is er bewijs dat vervanging van asparaginase door crisantaspase bij patiënten met 'silent inactivation' leidt tot betere resultaten dan niet vervangen?
3. Is er bewijs dat crisantaspase en (PEG)-asparaginase even effectief zijn indien zich geen klinische allergie of 'silent inactivation' voordoet?

3.a. Gunstige effecten

Tabel 3. Gunstige effecten van *E. coli* asparaginase/PEG-asparaginase met/zonder switch naar crisantaspase in studie CCC-1961 bij 280 patiënten met HR-ALL, [Panosyan et al, 2004³²]

	<i>Behandeling met E. coli of PEG-asparaginase</i>		<i>Behandeling met crisantaspase na allergie op E. coli (PEG)-asparaginase</i>	
	<i>(n=138)</i>		<i>(n=142)</i>	
	<i>Geen klinische allergie, geen Ab1</i>	<i>Geen klinische allergie, wel Ab2</i>	<i>Klinische allergie en Ab</i>	<i>Klinische allergie³, geen Ab</i>
	<i>(n =57)</i>	<i>(n =81)</i>	<i>(n =115)</i>	<i>(n =27)</i>
Secundaire uitkomsten				
Aantal patiënten (%) met recidieven (events) na 30 maanden follow-up	3/57 (5,3%)	13/81 (16%)	3/115 (2,6%)	2/27 (7,4%)
HR 'event' observed ⁴	1,0	3,2 (p=0,01)	0,6	1,3

¹ Ab= antilichamen

² Silent hypersensitivity

³ Overgevoeligheid voor andere componenten van de therapie

⁴ HR observed: bepaald op basis van geobserveerde hazard rate behandelde groepen

Toelichting CCG-1961 studie³²

In deze studie werden de patiënten voor de intensificatie fase van de behandeling gerandomiseerd tussen *E. coli* asparaginase en PEG-asparaginase in verschillende doseringen. Een switch naar *Erwinia* asparaginase (=crisantaspase) vond plaats indien een patiënt klinische symptomen van allergie vertoonde op onbewerkte of PEG-asparaginase. Deze studie toonde aan dat het optreden van asparaginase antilichamen (Ab) een ongunstige behandeluitkomst voorspelt. De mate waarin Ab-vorming optreedt en de asparaginase enzym activiteit in vivo verschillen per soort asparaginase. De in **tabel 3** gepresenteerde resultaten van deze studie laten zien dat de score op uitkomstmaat 'incidentie van events' ongunstiger is bij kinderen met 'silent inactivation' zonder klinische verschijnselen, ten opzichte van kinderen zonder Ab-vorming. Inactivatie van asparaginase *E. coli* door Ab-vorming leidt tot stijging van de 'incidentie van events'. Dit betekent dat bij inactivatie van asparaginase door antilichamenvorming de EFS daalt.

Tabel 4. Gunstige effecten van *E. coli* asparaginase, PEG-asparaginase en *Erwinia* asparaginase bij patiënten met ALL behandeld volgens DFCI*-ALL protocol 87-001 [Asselin, 1999³³]

	<i>E. coli</i> asparaginase	<i>Erwinia</i> asparaginase	PEG-asparaginase	<i>p</i>
Uitkomstmaten				
Reductie ABC in %				=0,36
n=178	63	54	60*	
Mean ± SE (%)	89,1 ± 3,5	92,2 ± 2,5	84,6 ± 4,6	
Mediaan (%)	99,9	99,6	99,3	
Total Clearing Blasts (%)	49	41	43	
Reductie ALL in %				=0,88
n=95	40	27	28	
Mean ± SE	32,8 ± 5,8	29,0 ± 6,9	28,9 ± 6,6	
Mediaan	28,1	16,6	16,7	
LCK in %				=0,56
n=50	17	17	16	
Mean ± SE	68,6 ± 6,0	74,4 ± 4,8	65,4 ± 7,0	
Mediaan	76,7	78,9	77,9	
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute			
ABC	Absolute Blast Count			
ALI	Absolute Leukemic Infiltrate			
LCK	Leukemic Cell Kill			
*	excl. één patient met 660% toename ABC			

Tabel 5. Gunstige effecten van *E. coli* asparaginase, en *Erwinia* asparaginase/PEG-asparaginase bij patiënten met ALL behandeld volgens DFCI*-ALL protocol 00-01 [Vrooman, 2010³⁴]

	<i>E. coli</i> asparaginase 1x/week (n=170)	<i>Erwinia</i> asparaginase 2x/week of PEG-asparaginase 1x/week na overgevoeligheid op <i>E. coli</i> asparaginase (n=42)**	<i>p</i>
Primaire uitkomstmaat			
Event Free Survival ± SE (%) bij 5,4 jaar follow-up (mediaan)	81 ± 3	86 ± 5	0,55
* Dana-Farber Cancer Institute			
** 66% van patiënten <i>Erwinia</i> asparaginase/33% PEG-asparaginase			

Toelichting tabellen 4 en 5

Op basis van metingen van asparaginasespiegels en asparaginedepletie is in diverse studies onderzoek gedaan naar de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van de drie asparaginasesoorten in vivo. Daarnaast is in een aantal klinische studies onderzoek gedaan naar de effecten op therapeutische uitkomstmaten van behandeling met de verschillende asparaginasesoorten.

De studie in **tabel 4** (Asselin et al³³) is opgezet om de correlatie te onderzoeken tussen de in vitro en in vivo werkzaamheid van één enkele dosis asparaginase bij kinderen met ALL, behandeld volgens protocol DFCI-ALL 87-001. In de studie werden de patiënten gerandomiseerd in drie armen, in elke arm werd een ander type asparaginase gebruikt. Een vierde arm, niet gerandomiseerde arm met *E. coli* asparaginase werd toegevoegd. In vitro werkzaamheid wordt uitgedrukt als TCK (Total Cell Kill), het percentage gedode mononucleaire cellen na in vitro blootstelling aan asparaginase. In vivo werkzaamheid wordt uitgedrukt als de mate van LCK (Leukemic Cell Kill), het percentage reductie van de ABC (Absolute Blast Count) in het perifere bloed, vijf dagen na één dosis asparaginase.

De studie in **tabel 5** (Vrooman et al³⁴) onderzocht het effect op de EFS van het overstappen op crisantaspase of PEG-asparaginase bij patiënten die allergie ontwikkelden voor onbewerkte *E. coli* asparaginase. Bij 42 (20%) van de 215 patiënten die met onbewerkte *E. coli* asparaginase werden behandeld deden zich allergische reacties voor. Bij vervanging door crisantaspase reageerden er 16 opnieuw allergisch, waarvan er twee ernstige pancreatitis ontwikkelden. Bij de 14 andere patiënten werd overgestapt op PEG-asparaginase.

Evidentie.

Opzet studies.

Vanwege ethische bezwaren zijn er geen klinische studies uitgevoerd met een directe vergelijking tussen crisantaspase en 'geen behandeling met PEG-asparaginase', de standaard behandeling volgens SKION protocol ALL11.¹³ De beschikbare studies maken alleen indirecte conclusies mogelijk over de effectiviteit van crisantaspase ten opzichte van asparaginase.

De CCG-1961 studie toonde aan dat het niet overstappen op crisantaspase bij kinderen met antilichaamvorming bij *E. coli* asparaginase tot een verhoogde incidentie van recidief leukemie leidt (HR 3,2).³² Deze studie bevestigt dat inactivatie van asparaginase (door klinische allergie of 'silent inactivation') leidt tot vermindering van de EFS en dat vervanging van asparaginase door crisantaspase bij patiënten met 'silent inactivation' leidt tot betere resultaten dan niet vervangen. Uit alle andere beschikbare klinische studies komt naar voren dat crisantaspase een adequate tweedelijnsbehandeling is voor *E. coli* (PEG)-asparaginase als allergie optreedt (klinische allergie of 'silent inactivation'), mits voldoende hoog gedoseerd.

Uit de studie van Vrooman et al³⁴ blijkt dat de vervanging van asparaginase door crisantaspase of PEG-asparaginase geen negatieve invloed op de EFS en bewijst dat crisantaspase en asparaginase (in de juiste doseringsschema's) even effectief zijn. De studie van Asselin et al³³ toont aan dat de drie soorten asparaginase zowel in vivo als in vitro een vergelijkbaar effect hebben op de celdood. Ook uit een nog niet gepubliceerde studie over de evaluatie van behandeling volgens SKION ALL10 blijkt dat vrijwel alle patiënten die zijn behandeld met crisantaspase goede asparaginase spiegels bereiken met volledige asparagine depletie.³¹

Discussie.

Voor de behandeling van patiënten met ALL is aangetoond dat intensivering van asparaginase leidt tot een toename in de EFS van 10-15%.^{8, 32, 39-42} Hieruit volgt de aanname dat bij overgevoeligheidsreacties op PEG-asparaginase (klinische allergie of inactivatie) een verlaging van 10-15% van de EFS valt te verwachten. Deze hypothese blijkt te worden bewezen als we kijken naar de resultaten van de studie van Panosyan.³² Deze studie laat zien dat vervanging van (PEG)-asparaginase door crisantaspase bij patiënten met klinische allergie en antilichaamvorming tot een toename van de EFS leidt ten opzichte van patiënten met 'silent inactivation', zonder vervanging van asparaginase. Hoewel de asparaginasesoorten verschillen in farmacokinetiek, is het werkzame enzym hetzelfde, namelijk L-asparaginase. Bij voldoende hoge L-asparaginase spiegels (50-100 IU/L) leidt dit tot volledige asparaginedepletie. De studie van Asselin et al³³ bevestigt de gelijkwaardigheid van de drie soorten asparaginase met betrekking tot het effect op LCK (leukemie celdood). De werkzaamheid van een crisantaspase spiegel van 100 IU/L is vergelijkbaar met de werkzaamheid van een identieke spiegel van (PEG)-asparaginase.^{15, 17, 29, 30} Voor het bereiken van dezelfde effectiviteit als *E. coli* asparaginase dient crisantaspase hoger en frequenter worden gedoseerd dan *E. coli* asparaginase.^{15, 34, 43} In twee studies die bij kinderen een lagere EFS laten zien bij crisantaspase behandeling vergeleken met asparaginase behandeling is geen equivalente dosering van crisantaspase gebruikt. Hierdoor zijn de patiënten met crisantaspase onderbehandeld.^{39, 40}

Conclusie.

Asparaginase is een essentieel onderdeel van de behandeling van ALL en lymfoblair non-Hodgkin lymfoom. Het gebruik van asparaginase is opgenomen in alle nationale en internationale protocollen voor behandeling van deze ziekten. Inactivatie door klinische allergie of 'silent

inactivatie' van asparaginase maakt het gebruik van *E. coli* asparaginase onmogelijk en niet effectief. Voor deze patiënten is crisantaspase de enige optie om asparaginase te kunnen blijven gebruiken en te voorkomen dat de EFS daalt met 10-15%. Er is geen kruisovergevoeligheid tussen asparaginase en crisantaspase en de bereikte asparaginase spiegels zijn voldoende hoog om 100% asparagine depletie te kunnen bereiken.

3.b. Ongunstige effecten

Tabel 6. Ongunstige effecten van crisantaspase en *E. coli* (PEG)-asparaginase*. 35-38

	<i>Crisantaspase</i>	<i>E. coli</i> (PEG)-asparaginase
Meest frequent	Coagulopathieën, soms gepaard met bloedingen, abnormale stollingsfactor, daling antitrombine III, proteïne C, proteïne S	Coagulopathieën, soms gepaard met bloedingen, abnormale stollingsfactor, daling antitrombine III, proteïne C, proteïne S
	Koorts, verkoudheid	Koorts
	Lethargie, verwardheid, duizeligheid	Hoofdpijn, slaperigheid
	Diarree	Diarree
	Afwijkingen in leverfunctie	Afwijkingen in leverfunctie
	Systemische overgevoelighedsreacties	Overgevoelighedsreacties
	Perifeer oedeem	Oedeem
	Acute pancreatitis, glucose-intolerantie	Pancreatitis, diabetes,
Ernstig	Anafylactische reactie	Shock of anafylactische symptomen, coma
	Neurotoxiciteit, grand mal convulsie, partiële epileptische aanvallen	Hyperammoniëmie met bewustzijnsverstoring, epileptische aanvallen
	Pulmonale, veneuze, perifere of hersentrombose	Ernstige coagulopathie: hersenbloeding, herseninfarct en pulmonaire bloeding
	Ademnood t.g.v. overgevoelighedsreacties, bronchospasmen	Laryngeaal oedeem, bronchospasme
	Leverbeschadiging	Leverinsufficiëntie, leverbeschadiging
	Acute nierinsufficiëntie	Acute nierinsufficiëntie

* PEG-asparaginase is niet geregistreerd in Nederland, maar wel in o.a. Duitsland en de VS (Oncaspar™)

Evidentie.

Uit de klinische studies blijkt dat crisantaspase dezelfde soort bijwerkingen heeft als *E. coli* (PEG)-asparaginase.^{15, 33, 34} Tabel 6 geeft de meest frequente en de ernstige ongunstige effecten weer. De gerapporteerde frequentie van klinische allergische reacties op asparaginase preparaten varieert tussen 0 - 76% maar komt in het algemeen bij 10-30 % van de patiënten voor die asparaginase voor eerst krijgen.⁴⁴ Diverse variabelen zijn van invloed op het optreden van allergische reacties, waaronder asparaginase preparaat, de aard van de begeleidende chemotherapie, de toedieningsroute en eerder opgetreden allergieën. De gerapporteerde frequentie bij asparaginase en PEG-asparaginase is ongeveer gelijk, bij crisantaspase is deze meestal lager.^{40, 45} Uit de studie van Silvermann et al⁸ blijkt dat het risico op overgevoelighedsreacties en toxiciteit bij ongepegyleerd *E. coli* asparaginase groter is dan bij PEG-asparaginase.

Discussie

Het optreden van overgevoelighedsreacties of inactivatie van (PEG)-asparaginase door antilichamvorming kan leiden tot het moeten stoppen met toediening van asparaginase. Aangezien er geen kruisovergevoeligheid is tussen crisantaspase en (PEG)-asparaginase maakt overstappen op crisantaspase continuering van de behandeling meestal mogelijk.

Conclusie.

Het type, de mate en de ernst van de bijwerkingen van asparaginase en crisantaspase zijn vergelijkbaar. Het SKION ALL11 protocol¹³ heeft *E. coli* asparaginase vervangen door PEG-asparaginase omdat ongepegyleerd asparaginase een hoger risico op antilichamvorming en overgevoelighedsreacties met zich meebrengt.^{8, 15, 31}

3.c.1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met crisantaspase, *E. coli* asparaginase en PEG-asparaginase*

	crisantaspase	<i>E. coli</i> asparaginase	PEG-asparaginase
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
ruim: > 10 jaar op de markt	x	x	x

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

Conclusie.

Tabel 7 geeft een overzicht van de ervaring met de verschillende soorten asparaginase. Crisantaspase is sinds 1997 als Erwinase® in Nederland geregistreerd, maar ook op de internationale markt (o.a. VS) beschikbaar. Er kan daarom gesproken worden over ruime ervaring met de toepassing van dit geneesmiddel bij de behandeling van ALL en lymfoblastair non Hodgkin lymfoom. PEG-asparaginase is in Nederland en bij EMA niet geregistreerd. Het product is wel in diverse landen nationaal geregistreerd.

3.c.2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Overgevoelighedsreacties en inactivatie door antilichaamvorming kunnen leiden tot het moeten stoppen met asparaginase. Het risico op overgevoelighedsreacties is groter bij *E. coli* asparaginase dan bij PEG-asparaginase, omdat door pegylering de immunogeniciteit minder is. Een productbijsluiter van PEG-asparaginase vermeldt dat er minder risico op overgevoelighedsreacties is bij intramusculaire toediening van PEG-asparaginase dan bij intraveneuze toediening.³⁸ Doordat er geen kruisovergevoeligheid is tussen crisantaspase en asparaginase kan crisantaspase bij allergie voor asparaginase meestal wel worden toegepast.

Conclusie.

Er zijn geen verschillen tussen de toepasbaarheid van crisantaspase en *E. coli* (PEG)-asparaginase met betrekking tot interacties, waarschuwingen en voorzorgen. In geval van een contra-indicatie voor *E. coli* asparaginase en PEG-asparaginase is crisantaspase vaak nog wel toepasbaar.

3.c.3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van crisantaspase en *E. coli* asparaginase

	crisantaspase	<i>E. coli</i> asparaginase	PEG-asparaginase	relevant verschil
toedieningswijze	iv	iv	iv of im	im toediening bij PEG-asparaginase heeft de voorkeur: dit geeft minder risico op overgevoelighedsreacties
toedieningsfrequentie	2-3 x per week	2-3 x per week	1 x per 2 weken	Minder frequente toediening van PEG-asparaginase door langere halfwaardetijd

Discussie.

Zowel *E. coli* asparaginase als crisantaspase worden in Nederland 2-3 keer per week intraveneus toegediend, meestal via een centraal veneuze lijn (zie **tabel 8**). Toediening van PEG-asparaginase vindt veel minder frequent plaats doordat pegylering de halfwaardetijd sterk heeft verlengd.

Conclusie.

Een vergelijking tussen het gebruiksgemak van crisantaspase en *E. coli* (PEG)-asparaginase is eigenlijk niet te maken omdat er geen alternatief is voor crisantaspase bij inactivatie van asparaginase ten gevolge van overgevoeligheid.

3.d Eindconclusie therapeutische waarde

Asparaginase is een belangrijk onderdeel van de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom. De toepassing is opgenomen in vele nationale en internationale protocollen voor de behandeling van deze ziekten. Voor patiënten die een klinische allergie of 'silent inactivation' voor *E. coli* asparaginase en PEG-asparaginase vertonen is crisantaspase (*Erwinia* asparaginase) de enige optie om asparaginase toe te kunnen blijven dienen en asparaginasespiegels te bereiken die leiden tot complete asparaginedepletie. Continuering van de asparaginase behandeling met crisantaspase leidt tot een toename van 10-15% van de EFS bij ALL in vergelijking met het stoppen van *E. coli* (PEG)-asparaginase. Bij behandeling van patiënten met ALL en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom die overgevoelig zijn voor (PEG)-asparaginase heeft crisantaspase (*Erwinia* asparaginase) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van het stoppen met *E. coli* asparaginase.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4.a. Claim van de fabrikant

Crisantaspase (asparaginase van *Erwinia chrysanthemi*) wordt gebruikt in combinatie met andere chemotherapeutica, hoofdzakelijk bij kinderen voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL). Patiënten die tijdens een behandeling met L-asparaginase van *E. coli* overgevoeligheid voor het enzym ontwikkelen, kunnen met crisantaspase worden blijven behandeld aangezien de twee enzymvormen immunologisch verschillend zijn. Het continueren van asparaginase draagt bij aan een toename van de ziektevrije overleving (EFS) met 10-15%.

4.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Uit een viertal prospectieve, gerandomiseerde vergelijkende studies blijkt dat behandeling met crisantaspase van patiënten die klinische allergie of 'silent inactivation' vertonen voor (PEG)-asparaginase een gelijk effect heeft op de Event Free Survival als behandeling met *E. coli* (PEG)-asparaginase van patiënten zonder klinische overgevoeligheid of inactivatie. Er zijn geen studies beschikbaar waarin behandeling met crisantaspase bij patiënten met overgevoeligheid direct vergeleken wordt met het niet verder behandelen met asparaginase, vanwege ethische bezwaren tegen een dergelijk studieopzet. Eén studie toont aan dat het niet geven van crisantaspase aan patiënten met 'silent inactivation' van *E. coli* (PEG)-asparaginase, leidt tot een verhoogde kans op recidief leukemie.

Op basis van een indirecte vergelijking kan daarom geconcludeerd worden dat bij patiënten met klinische allergie of inactivatie van PEG-asparaginase, crisantaspase een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van géén asparaginase.

5. Literatuur

1. Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lillieyman J. Leukemia. Oxford Handbook of Clinical Haematology (2nd Ed). Oxford University Press, Oxford, UK, 2004, pp 149-192.
2. Pui, C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006; 354:166-178.
3. Protocol ALL 10. Protocol voor diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten (1-19 jaar) met acute lymfatische leukemie. Herziene versie 1.4. SKION, Den Haag. Februari 2011.
4. National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic leukemia (PDQ® - health professional version). Rev. 26-04-2007. NCI-US-NIH (www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/healthprofessional).
5. www.cijfersoverkanker.nl
6. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):1030-43.
7. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2010 Feb;24(1):1-18.
8. Silverman LB, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood. 2001; 97(5): 1211-1218.
9. Abshire TC, Pollock BH, Billett AL et al. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Study. Blood. 2000;96:1709-1715.

10. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2002; 99(6): 1986-1994.
11. Vilmer E, Suciu S, Ferster A, et al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORT report. *Leukemia*. 2000;14: 2257-2266.
12. Paolucci G, Vecchi V, Favre C, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematologica* 2001;86:478-484
13. Protocol ALL-11 Treatment study protocol of the Dutch Childhood Oncology Group for children and adolescents (1-19 year) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Version 0.1. Dutch Childhood Oncology Group. Den Haag. April 2012.
14. HOVON 100 ALL / EORTC 06083. Clofarabine added to prephase and consolidation therapy in acute lymphoblastic leukemia in adults. A prospective randomized trial. A joint study of the HOVON and the EORTC. Amsterdam. Juli 2011.
15. Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on *Erwinia* asparaginase. *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):238-49.
16. Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Asparaginase Formulations: The Past, the Present and Recommendations for the Future. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(4): 367-393.
17. Boos J, Werber G, Ahlke E, et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children on different asparaginase preparations. *Eur J Cancer*. 1996 Aug;32A(9):1544-50.
18. Vieira Pinheiro JP, Ahlke E, Nowak-Göttl U, et al. Pharmacokinetic dose adjustment of *Erwinia* asparaginase in protocol II of the paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols. *Br J Haematol*. 1999 Feb;104(2):313-20.
19. Graham ML. Pegaspargase: a review of clinical studies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003 Sep 26;55(10):1293-302.
20. Hempel G, Müller HJ, Lanvers-Kaminsky C, et al. A population pharmacokinetic model for pegylated-asparaginase in children. *Br J Haematol*. 2010 Jan;148(1):119-25. Epub 2009 Oct 11.
21. Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol*. 1993 Sep;11(9):1780-6.
22. Hak LJ, Relling MV, Cheng C, et al. Asparaginase pharmacodynamics differ by formulation among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004 Jun;18(6):1072-7.
23. Müller HJ, Beier R, Löning L, et al. Pharmacokinetics of native *Escherichia coli* asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol*. 2001 Sep;114(4):794-9.
24. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, et al. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. *Clin Exp Med*. 2009 Jun;9(2):113-6. Epub 2009 Jan 30.
25. Wang B, Relling MV, Storm MC, et al. Evaluation of immunologic crossreaction of anti-asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia*. 2003 Aug;17(8):1583-8.
26. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia*. 2004 Dec;18(12):2032-5.
27. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):774-80.
28. Chessells JM, Hall E, Prentice HG, et al. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia*. 1998 Apr;12(4):463-73.
29. Müller HJ, Löning L, Horn A, et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol*. 2000 Aug;110(2):379-84.
30. Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. *Erwinia* C. or *E. coli* L-asparaginase as first exposure. *Ann Oncol*. 2000 Feb;11(2):189-93.
31. Evaluatie SKION ALL10: Pieters R, Tong WH, van der Sluis IM. Asparaginase Studies in the Netherlands. Abstract 8th Asparaginase Expert Session. Meeting American Society of Haematology. San Diego. 10 December 2011.
32. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Apr;26(4):217-26.
33. Asselin BL, Kreissman S, Coppola DJ, et al. Prognostic significance of early response to a single dose of asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Jan-Feb;21(1):6-12.
34. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. *Erwinia* asparaginase after allergy to *E. coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Feb;54(2):199-205.
35. SPC Erwinase®. RVG 16986. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 14 September 2011
36. SPC Paronal®. RVG 16575. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 25 juli 2012.
37. Erwinaze™, Full Prescribing Information. Food and Drug Administration. November 2011.

38. Oncaspar™, Full Prescribing Information. Food and Drug Administration. Mei 2011.
39. Duval M, Suci S, Ferster A, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood*. 2002 Apr 15;99(8):2734-9.
40. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007 Feb 1;109(3):896-904.
41. Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2222-30.
42. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1663-71.
43. Wacker P, Land VJ, Camitta BM, et al. Allergic reactions to E. coli L-asparaginase do not affect outcome in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Sep;29(9):627-32.
44. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Oct;32(7):554-63.
45. Salzer W, Seibel N, Smith M. Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Oct;12(10):1407-14.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17/F (Middelen bij maligne aandoeningen/Overige middelen) van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)	
	<i>crisantaspase (Erwinase®)</i>
Prijs per injectieflacon met 10.000 IE*	€ 798
Kosten per toediening (2-3 flacons)**	€ 1596 - € 2394
Kosten per patiënt/per jaar	€ 100.548 - € 3.591.000

* Bron: Z-index. [november, 2012]
** Afhankelijk van leeftijd en ernst/aard ziekte (acute lymfatische leukemie of non-Hodgkin lymfoom)

CFH-advies

Crisantaspase (Erwinase®) kan worden ingezet bij patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) die tijdens een behandeling met L-asparaginase van *E. coli* overgevoeligheid voor het enzym ontwikkelen, aangezien de twee enzymvormen immunologisch verschillend zijn.

Kostenprognose van crisantaspase (Erwinase®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal het CVZ advies uitbrengen over de geprognostiseerde kosten voor crisantaspase (Erwinase®) voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) en lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom, hoofdzakelijk bij kinderen. Deze geprognosticeerde kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien de kostenprognose minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de claim van de aanvrager met betrekking tot therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Het doel van deze kostenprognose is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de CFH een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

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

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Geregistreerde indicatie: "crisantaspase wordt gebruikt in combinatie met andere chemotherapeutica, hoofdzakelijk bij kinderen bij de behandeling van acute lymfoblastische leukemie. Patiënten die worden behandeld met L-asparaginase uit E. coli en bij wie overgevoeligheid voor dat enzym ontstaat, kunnen met crisantaspase worden blijven behandeld aangezien de twee enzymvormen immunologisch verschillend zijn."¹

De aanvrager geeft aan dat crisantaspase uitsluitend zal worden voorgeschreven aan patiënten bij wie PEG-asparaginase niet meer kan worden toegediend als gevolg van een allergische reactie of silent inactivation (inadequate spiegels zonder klinische allergie).

2.3 Behandelschema

Crisantaspase, een asparaginasesoort, wordt specifiek toegediend wanneer op de 'tweedelijns' asparaginase (PEGasparaginase) overgevoeligheid of zgn. 'silent inactivation' optreedt. De 'eerstelijns' asparaginase is 'native E. coli asparaginase'.

Voor kinderen en adolescenten is per 1 april 2012 het behandelingschema ALL-11 geïmplementeerd, dit betreft een studie van de SKION (stichting kideroncologie Nederland) en betreft een opvolging van het ALL-10 protocol^{2,3}. Volwassenen worden behandeld middels het HOVON-100 protocol⁴. Volwassen patiënten > 40 jaar krijgen, volgens HOVON-100, een minder zwaar behandelingschema dan volwassen patiënten < 40 jaar.

De aanvragers geven aan dat bij patiënten > 40 jaar geen crisantaspase wordt toegediend bij overgevoeligheid of 'silent inactivation' van PEGasparaginase in het HOVON protocol. Een belangrijk verschil tussen het ALL-10 en het ALL-11 protocol is dat er bij het ALL-11 protocol geen gebruik gemaakt wordt van 'native E. coli asparaginase', en dat dit vervangen wordt door PEGasparaginase. Aangenomen kan worden dat hierdoor het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor crisantaspase stijgt in het ALL-11 protocol ten opzichte van het ALL-10 protocol. Tevens

wordt aangegeven dat patiënten met non-Hodgkin lymfoom ook behandeld worden volgens het ALL-10/11 protocol. Omdat dit protocol specifiek bedoeld is voor kinderen en adolescenten wordt bij deze indicatie alleen de patiënten in deze leeftijdscategorie in de berekening meegenomen; het is onbekend hoe patiënten ≥ 20 jaar worden behandeld.

Voor zowel ALL-10 als 11 is de stratificatie van patiënten naar risicogroepen van belang, vanwege verschillen in behandelingschema. Dit zijn SR (standard risk), MR (medium risk) en HR (high risk).

De implementatiedatum van ALL-11 is 1 april 2012. Omdat in het ALL-10 protocol minder vaak PEGasparaginase wordt toegediend, zal in deze kostenprognose het ALL-10 protocol worden gebruikt om een conservatieve schatting te doen. Bovendien is het van het ALL-11 protocol nog niet bekend welk deel van de patiënten overgevoeligheid/silent inactivation zal ontwikkelen voor PEG-asparaginase.

2.2 Aantal patiënten

In 2010 was de incidentie voor precursor-cel lymfoblastaire leukemie/lymfoom bij kinderen en adolescenten tot 20 jaar 122 waarvan 64 mannen en 58 vrouwen. Er was een incidentie van 85 voor patiënten ouder dan 20 jaar. De incidentie voor kinderen/adolescenten non-Hodgkin lymfoom (tot 20 jaar) was 39⁵. Het SKION-ALL 10 protocol spreekt van een verdeling over de risicogroepen SR, MR en HR van respectievelijk 40%, 50% en 10%². Het behandelprotocol geeft aan dat overgevoeligheid of silent inactivation bij ongeveer 40% van de patiënten tot 20 jaar optreedt en bij 5% van de volwassen patiënten. Hieruit volgt dat er in totaal 69 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met crisantaspase (tabel 1). Bij patiënten > 40 jaar zal bij overgevoeligheid of silent inactivation niet worden overgegaan op crisantaspase.

Tabel 1. Schatting totaal aantal potentiële patiënten voor behandeling met crisantaspase.

Schatting aantallen	Aantal [#]	% overgevoelig voor PEGasparaginase	Aantal in aanmerking voor crisantaspase
Incidentie ALL ≤ 19 jaar	122		
SR (40%)*	49	40%	20
MR (50%)*	61	40%	25
HR (10%)*	12	40%	5
Incidentie ALL > 19 jaar; ≤ 40 jaar	27	5%	2
Incidentie ALL > 40 jaar	58	5%	0
Incidentie non-Hodgkin lymfoom ≤ 19 jaar	39	40%	
SR (40%)			7
MR (50%)			8
HR (10%)			2

Totaal aantal patiënten in aanmerking voor behandeling

69

* Protocol ALL 10 SKION²

[#] cijfersoverkanker.nl 2010⁵

2.3 Dosering en duur en frequentie van de behandeling

Patiënten die worden behandeld volgens het ALL-10 protocol krijgen in de zgn. inductiefase 'native' E. coli asparaginase. Patiënten in de SR-groep krijgen vervolgens éénmaal toediening van PEGasparaginase, in de MR-groep 15 maal PEGasparaginase en in de HR-groep een aantal toedieningen 'native E. coli asparaginase'. Omdat het onbekend is welk percentage patiënten overgevoeligheid of 'silent inactivation' ontwikkelt na 'native E. coli asparaginase' kan niet worden nagegaan hoeveel patiënten uiteindelijk over zal schakelen op crisantaspase en daarom zal een

conservatieve schatting worden gemaakt in deze kostenprognose van 0%. Volgens het HOVON protocol voor volwassenen (<40 jaar), wordt in totaal 6x PEGasparaginase toegediend.^{2,4}

In de protocollen wordt aangegeven dat bij overgevoeligheid of 'silent inactivation' iedere dosis PEGasparaginase dient te worden vervangen door 6 doses crisantaspase à 20000 IU/m². Voor volwassen patiënten < 40 jaar betreft het 6 doses van 15000 IU/m². Dat betekent dat, wanneer patiënten maximaal (indien vanaf het begin van de behandeling overgevoelig voor PEGasparaginase) per patiënt in de SR groep 6, in de MR groep 90 en in de HR groep 0 toedieningen van crisantaspase plaatsvinden en voor volwassenen (<40 jaar) 36 toedieningen crisantaspase per patiënt.

Omdat het om kleine aantallen patiënten gaat, leidt uitsplitsing van aantallen patiënten dat in aanmerking komt voor crisantaspase naar zowel leeftijdscategorie als risicogroep tot relatief grote afrondingsfouten. Uitsplitsing naar leeftijd is echter van belang omdat de hoeveelheid crisantaspase wordt toegediend op basis van lichaamsoppervlak. Daarom wordt uitgegaan van een gemiddelde van het lichaamsoppervlak, gewogen naar incidentie van geslacht en leeftijdscategorie bij zowel precursor-cel lymfoblataire leukemie/lymfoom en non-Hodgkin lymfoom. Aangenomen wordt hierbij dat er geen verschil is tussen de leeftijds- en sexecategorieën voor wat betreft kans op overgevoeligheid voor PEGasparaginase. Hieruit volgt een gemiddeld lichaamsoppervlak van 0,97 resp. 1,32 m² (tabel 2 en 3). Hierin is voor de verschillende categorieën steeds uitgegaan van de bovengrens van het lichaamsoppervlak per leeftijdscategorie. Voor volwassenen wordt uitgegaan van 1,75 m² (vrouwen) en 1,80 m² (mannen).

Tabel 2. Ruwe schatting gewogen gemiddeld lichaamsoppervlak kinderen en adolescenten Precursor-cel lymfoblataire leukemie/lymfoom

leeftijd	n(totaal)	n(man)	n(vrouw)	m ² (man)	m ² (vrouw)	gem m ² : n(man) * m ² (man) + n(vrouw) * m ² (vrouw) / n(totaal)
0-4	60	24	36	0,5	0,5	0,5
4-9	24	13	11	1,08	1,08	1,08
10-14	22	16	6	1,56	1,54	1,554
15-19	16	11	5	1,8	1,75	1,784
Totaal	122	64	58			
Gemiddeld m²						0,97

Gebaseerd op: Informatorium Medicamentorum 2011. KNMP

Tabel 3. Ruwe schatting gewogen gemiddeld lichaamsoppervlak kinderen en adolescenten Non-Hodgkin lymfoom

leeftijd	n(totaal)	n(man)	n(vrouw)	m ² (man)	m ² (vrouw)	gem m ² : n(man) * m ² (man) + n(vrouw) * m ² (vrouw) / n(totaal)
0-4	10	7	3	0,5	0,5	0,5
4-9	2	2	0	1,08	1,08	1,08
10-14	16	12	4	1,56	1,54	1,555
15-19	11	6	5	1,8	1,75	1,777
Totaal	39	27	12			
Gemiddeld m²						1,32

Gebaseerd op: Informatorium Medicamentorum 2011. KNMP

2.4 Prijs van het geneesmiddel

De AIP (excl. BTW) van vijf flacons is € 3990,00⁶, derhalve kost 1 flacon € 798,00. 1 flacon bevat 10.000 IU.

2.5 Kosten per patiënt per jaar

Op basis van het geschatte lichaamsoppervlak is een schatting gemaakt van de geschatte kosten per patiënt per jaar (tabel 4).

Tabel 4. Schatting totaal aantal potentiële patiënten voor behandeling met crisantaspase

Schatting aantallen	Gemiddeld lichaamsoppervlak (m ²)	Kosten (A.I.P.) per flacon	Aantal flacons per toediening (20000 IU/m ²)	Aantal toedieningen	Kosten per patiënt per jaar
ALL ≤ 19 jaar					
SR	0,97	€ 798	2	6	€ 9.576
MR	0,97	€ 798	2	90	€ 143.640
HR	0,97	€ 798	2	0	€ 0
Incidentie ALL > 19 jaar; ≤ 40 jaar (15000 IU/m ²)					
	1,8	€ 798	3	36	□€ 86.184
Incidentie non-Hodgkin lymfoom ≤ 19 jaar					
SR	1,32	€ 798	3	6	€ 14.364
MR	1,32	€ 798	3	90	€ 215.460
HR	1,32	€ 798	3	0	€ 0

* Protocol ALL 10 SKION²# cijfersoverkanker.nl 2010⁵

3. Kostenprognose

De totale kosten per jaar worden geprognosticeerd op € 5.779.116,00 (tabel 5).

Tabel 5: Schatting van de totale kosten per jaar bij toepassing van crisantaspase bij alle patiënten die hiervoor in aanmerking komen.

Relevante groepen	Aantal patiënten in aanmerking voor crisantaspase	Kosten per patiënt per jaar	Totale kosten per jaar
ALL ≤ 19 jaar			
SR	20	€ 9.576	€ 191.520
MR	25	€ 143.640	€ 3.591.000
HR	5	€ 0	€ 0
ALL > 19 jaar en ≤ 40 jaar			
	2	□€ 86.184	€ 172.368
Non-Hodgkin lymfoom ≤ 19 jaar			
SR	7	€ 14.364	€ 100.548
MR	8	€ 215.460	€ 1.723.680
HR	2	€ 0	€ 0
Totale kosten per jaar			€ 5.779.116

4. Conclusies

Toepassing van crisantaspase bij overgevoeligheid/silent inactivation van PEGasparaginase zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op € 5,8 miljoen per jaar als het middel bij alle potentiële patiënten wordt ingezet. Hiermee voldoet de kostenprognose aan het kostencriterium van € 2,5 miljoen en komt crisantaspase in aanmerking voor opname op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. De daadwerkelijke kosten voor crisantaspase zullen naar alle waarschijnlijkheid hiervan afwijken om de volgende redenen:

- In ALL-11 wordt behandeling met 'native E. coli asparaginase' uit de behandeling geschrapt en wordt direct gestart met PEGasparaginase. Dit zou tot toegenomen gebruik van crisantaspase kunnen leiden. Daartegenover staat echter dat minder overgevoeligheid verwacht, wat een remmend effect op toepassing van crisantaspase zou kunnen hebben. Zolang hier geen onderzoeksgegevens over gepubliceerd zijn, is het effect van dit nieuwe behandelprotocol op de geprognosticeerde kosten onduidelijk.
- In deze kostenprognose wordt ervan uitgegaan dat alle patiënten vanaf het begin van de behandeling overgevoeligheid voor PEGasparaginase ontwikkelen en dus de gehele behandeling aangewezen zijn op crisantaspase. In de praktijk zal overgevoeligheid voor PEGasparaginase waarschijnlijk later in het behandeltraject optreden. Dit leidt tot een overschatting van de geprognosticeerde kosten.
- De schatting van het lichaamsoppervlak is een ruwe benadering van het werkelijke, per patiënt bepaalde, lichaamsoppervlak.

5. Referenties

¹ SmPC Erwinase®

² Protocol ALL 10. SKION. Herziene versie 1.4 (7 februari 2011)

³ Protocol ALL 11. SKION. Versie 0.1 (implementatiedatum 1 april 2012)

⁴ Protocol HOVON 100 ALL. 21 april 2009.

⁵ www.cijfersoverkanker.nl. Geraadpleegd 02-05-2012

⁶ *Z-Index, december 2011*. URL: https://www.z-index.nl/Producten_en_Diensten/G-Standaard/Standaard_overzichten/Online/frameset.htm Geraadpleegd 02-05-2012. Detailgegevens G-Standaard

Vraagstelling doelmatigheidstoets crisantaspase (Erwinase®) bij acute lymfatische leukemie & lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel crisantaspase (Erwinase®) voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) & lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is in de dagelijkse praktijk de doelmatigheid van een behandeling met crisantaspase bij kinderen met ALL.
Patiëntenpopulatie	Kinderen en adolescenten met nieuw gediagnosticeerde acute lymfatische leukemie (ALL) met $\geq 25\%$ blasten in het beenmerg. Deze patiënten worden behandeld conform het ALL-10 ¹ en ALL-11 ² protocol.
Vergelijkende behandeling	Voor de doelmatigheidsindicatie is een vergelijking gemaakt met het niet inzetten van crisantaspase. Voor het uitkomstenonderzoek, geeft de aanvrager aan dat aangezien crisantaspase in de praktijk altijd gegeven wordt, het onderzoek zich zal richten op de kosten en opbrengsten van het ALL-11 ¹ versus het ALL-10 ² protocol.
Effectiviteit	Het aantal gewonnen levensjaren.
Kosten	Hoewel de aanvrager de intentie heeft uit te gaan van het maatschappelijk perspectief worden niet medische kosten niet meegenomen in deze analyse.
Tijdshorizon	De tijdshorizon bedraagt 5 en 10 jaar in de analyses van de aanvrager
Incrementele kosteneffectiviteit	In de kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager worden de incrementele kosten per gewonnen levensjaar uitgedrukt. De aanvrager geeft geen informatie over incrementele kosten per gewonnen QALY.
Model	Voor de doelmatigheidsindicatie is een besliskundig-model opgesteld in TreeAge.
Doelmatigheidsindicatie	Op basis van voorlopige en voorzichtige schattingen zou de ICER €224.000/LYG en €119.000/LYG bedragen bij tijdshorizons van 5 en 10 jaar.

¹Patiënten die worden behandeld volgens het ALL-10 protocol krijgen in de zgn. inductiefase onbewerkt E. coli asparaginase. Patiënten in de SR-groep krijgen vervolgens éénmaal toediening van PEG-asparaginase, in de MR-groep 15 maal PEG-asparaginase en in de HR-groep een aantal toedieningen onbewerkt E. coli asparaginase. Volgens het HOVON protocol voor volwassenen (<40 jaar), wordt in totaal 6x PEG-asparaginase toegediend. In de protocollen wordt aangegeven dat bij overgevoeligheid of 'silent inactivation' iedere dosis PEG-asparaginase dient te worden vervangen door 6 doses Erwinase à 20.000 IU/m². Voor volwassen patiënten < 40 jaar betreft het 6 doses van 15.000 IU/m².

² Het ALL-11 protocol is gestart in 2012 en kenmerkt zich doordat het geen E-coli asparaginase gebruikt vanwege het hoge risico op antistofvorming en veel overgevoelighedsreacties. Eerstelijnsbehandeling bestaat in dit protocol uit PEG-asparaginase en wanneer een klinische allergie of 'silent activation' optreedt vindt een switch plaats naar crisantaspase. Als de patiënt ook een overgevoelighedsreactie krijgt op crisantaspase wordt de behandeling met asparaginase in dit protocol gestopt.

<i>Uitkomstenonderzoek</i>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de kosteneffectiviteit van crisantaspase wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van crisantaspase in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<i>Gegevensverzameling doelmatigheid</i>	Uitkomstenonderzoek zal plaatsvinden met behulp van een prospectieve patiëntenregistratie acute lymfatische leukemie. Deze registratie volgt vanaf 2012 prospectief patiënten. Verder zullen gegevens verzameld in het register van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) worden meegenomen.
<i>Gegevensverzameling doeltreffende toepassing</i>	De aanvrager zal de doeltreffende toepassing van crisantaspase in de dagelijkse praktijk bestuderen met behulp van het uitkomstenonderzoek. Daarbij zullen gegevens worden verzameld over verschillen in behandeling tussen groepen patiënten welke behandeld zijn met protocol ALL-10 ten opzichte van protocol ALL-11.
<i>Duur gegevensverzameling</i>	De aanvrager geeft dat gedurende een periode van twee jaar zoveel mogelijk gegevens zullen worden verzameld.
<i>Randvoorwaarden en knelpunten</i>	De beschikbaarheid van interim resultaten van de ALL-11 studie. De aanvrager geeft niet aan wanneer deze resultaten beschikbaar komen.
<i>Lopend onderzoek en aanvullende gegevens</i>	Naast het uitkomstenonderzoek kunnen aanvullende gegevens uit de literatuur en uit het SKION register worden gebruikt.
<i>Eindconclusie</i>	<p>De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid en het uitkomstenonderzoek voor crisantaspase bij acute lymfatische leukemie & lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom onvoldoende zijn onderbouwd. Daarbij dient het volgende te worden opgemerkt:</p> <ul style="list-style-type: none">• De aanvrager heeft de CFH in tweede instantie uitgebreide gegevens over effectiviteit, utiliteiten en kosten aangeleverd. Daarbij geeft de aanvrager ook aan dat gegevens zoals behandelduur, de frequentie, dosering, toxiciteit, bijwerkingen, behandeling van bijwerkingen, reden voor stoppen met de behandeling, optreden van allergie, en de diagnose al verzameld worden door de SKION. Volgens de aanvrager bestaat er dus al een actueel praktijkoverzicht van de ALL behandeling in Nederland. Desalniettemin is de CFH van oordeel dat de schatting van de incrementele kosteneffectiviteit nog onvoldoende adequaat is.• Het model van de aanvrager is mogelijk geschikt voor een levenslange tijdshorizon, maar discounting en recidieven dienen te worden meegenomen. De CFH is echter wel van oordeel dat een Markov model waarschijnlijk een betere representatie van de werkelijkheid geeft.• Gezien de beschikbaarheid van de gegevens vraagt de CFH zich af in hoeverre een volledig (nieuw) uitkomstenonderzoek nog relevant is. Met name omdat

zoals de aanvrager zelf stelt crisantaspase in zowel het ALL 10 protocol als in het ALL 11 protocol op dezelfde manier gebruikt wordt. Aangezien er nu nog vraagtekens zijn bij de berekening van de kosteneffectiviteit dient op $t=4$ een meer adequate schatting van de kosteneffectiviteit met een beter model en op basis van up-to-date recente gegevens te worden opgeleverd.

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen van geneesmiddelen met een geprognosticeerde budgetimpact van 2,5 miljoen of meer, wordt het onderzoeksvoorstel en de doelmatigheidsindicatie van crisantaspase (Erwinase®) voor de indicatie ALL beoordeeld. Crisantaspase is sinds 1997 geregistreerd voor deze behandeling. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van crisantaspase, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor crisantaspase is geregistreerd én waarvoor de CFH 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 crisantaspase in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

In dit rapport wordt de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven van crisantaspase bij de behandeling van acute lymfatische leukemie & lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom. De vraagstelling doelmatigheidstoets is opgebouwd uit de doelmatigheidsindicatie en een beschrijving van het uitkomstenonderzoek. In de doelmatigheidsindicatie wordt de door de aanvrager ingediende methode van economische evaluatie beschreven, en een eerste schatting gemaakt van de incrementele kosteneffectiviteit van crisantaspase. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de literatuur en Nederlandse kostengegevens. Het doel van de doelmatigheidsindicatie is om een eerste schatting te maken van de incrementele kosteneffectiviteit van crisantaspase en tevens om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden om de doelmatigheid op T=4 jaar te herevalueren. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van crisantaspase bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in crisantaspase in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van crisantaspase in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

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

- literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit;
- onderzoeksvraag;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar;
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing;
- uitvoerbaarheid, randvoorwaarden en knelpunten;
- bestaand en lopend onderzoek.

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

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van crisantaspase uitgevoerd in PubMed (maart 2012). Op basis van de zoektermen 'Erwinase' of 'Erwinia l-asparaginase' of 'crisantaspase' en 'acute lymphoblastic leukemia' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'utility' or 'cost-effectiveness', 'treatment costs'. Dit leidde niet tot bruikbare uitkomsten met betrekking tot de kosten-effectiviteit van crisantaspase.

De publicaties van Kurre et al. (J Ped Hematol Oncol 2002) en Peters et al. (Formulary 1995) zijn toegevoegd aan de referentielijst.^{4,5} De genoemde studies beschrijven alleen de kosten van PEG-asparaginase in vergelijking met native E-coli asparaginase, er werden in deze studies geen effectiviteitsanalyses verricht.

Verder is er bij de actualisering van het literatuuronderzoek een kostenanalyse van de asparaginasetherapie in ALL-10 toegevoegd.⁷ Deze studie dient als schatting van de kosten in ALL-11.

Conclusie: De literatuurstudie is voldoende.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van crisantaspase bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in crisantaspase in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van crisantaspase in de dagelijkse praktijk (secundair doel). De CFH heeft crisantaspase beoordeeld voor de behandeling van acute lymfatische leukemie & lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom bij kinderen. Bij een eerste pakketbeoordeling dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van crisantaspase in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van crisantaspase op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van crisantaspase in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft voor de doelmatigheidsindicatie gebruik gemaakt van een economisch model. Daarbij is gebruik gemaakt van een besliskundig model. Het model is gebaseerd op schattingen van crisantaspase behandeling bij patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) .

Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek, op basis waarvan een uitspraak over de doelmatigheid alsmede de doeltreffende toepassing mogelijk zou kunnen zijn, is onvoldoende uitgewerkt. In een samenwerkingsverband tussen ongeveer 3 Nederlandse

centra en de SKION is al een register opgestart, waarin de gegevens verkregen met case report forms (CRFs) worden verwerkt. Deze gegevens betreffen de kosten en klinische effectiviteit en het effect op kwaliteit van leven van de toegediende crisantaspase.

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie beschreven. Het voorgestelde uitkomstenonderzoek is onvoldoende uitgewerkt.

4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor crisantaspase ingediend. De doelmatigheidsindicatie zoals berekend middels een besliskundig model is gebaseerd op schattingen. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het T=0 model zijn beschreven in de aanvraag.

4.1 Patiëntenpopulatie

De behandeling van kinderen met acute lymfatische leukemie bestaat uit chemotherapie en vindt gedurende een periode van twee jaar plaats. De behandeling is ingedeeld in verschillende onderdelen, te weten inductie, consolidatie, intensivering (of reïnductie), en af te ronden met een onderhoudsbehandeling. De laatste jaren is de chemotherapie van de intensiveringfase verzwaard, waarmee een verlenging van de 'Event Free Survival' (EFS) is bereikt.

De medicatie asparaginase kent 3 verschillende soorten: onbewerkt E.coli asparaginase, PEG-asparaginase en crisantaspase. Behandeling met onbewerkt E.coli asparaginase gaat vaak gepaard met overgevoelighedsreacties en vanwege de korte halfwaardetijd (20 uur) dient de patiënt dagelijks een toediening te krijgen. PEG-asparaginase heeft een lagere halfwaardetijd (357 uur) waardoor toediening minder vaak hoeft plaats te vinden. Bij overgevoeligheid of antistofvorming van asparaginase of PEG-asparaginase kan crisantaspase worden ingezet.

De therapie wordt aangepast aan de risicogroep van de patiënt. De risico classificatie van ALL is gebaseerd op de minimale restziekte (MRD). Van de patiënten valt ongeveer 25% in de standaard risico groep (SR), 65% in de medium risico groep (MR), en 10% in de hoog risico (HR) groep. De therapie van elke risicogroep verschilt in dosering of frequentie van toedieningen en deze therapieën staan beschreven in de ALL-10 en ALL-11 protocollen.

ALL-10 protocol

Patiënten die worden behandeld volgens het ALL-10 protocol krijgen in de zgn. inductiefase onbewerkt E. coli asparaginase. Patiënten in de SR-groep krijgen vervolgens éénmaal toediening van PEG-asparaginase, in de MR-groep 15 maal PEG-asparaginase en in de HR-groep een aantal toedieningen onbewerkt E. coli asparaginase. Volgens het HOVON protocol voor volwassenen (<40 jaar), wordt in totaal 6x PEG-asparaginase toegediend.

In de protocollen wordt aangegeven dat bij overgevoeligheid of 'silent inactivation' iedere dosis PEG-asparaginase dient te worden vervangen door 6 doses Erwinase à 20.000 IU/m². Voor volwassen patiënten < 40 jaar betreft het 6 doses van 15.000 IU/m².

ALL-11 protocol

Het ALL-11 protocol is gestart in 2012 en kenmerkt zich doordat het geen E-coli asparaginase gebruikt vanwege het hoge risico op antistofvorming en veel overgevoelighedsreacties. Eerstelijnsbehandeling bestaat in dit protocol uit PEG-asparaginase en wanneer een klinische allergie of 'silent activation' optreedt vindt een switch

plaats naar crisantaspase. Als de patiënt ook een overgevoeligheidsreactie krijgt op crisantaspase wordt de behandeling met asparaginase in dit protocol gestopt.

In deze doelmatigheidsindicatie zijn volgens de aanvrager kinderen en adolescenten met nieuw gediagnosticeerde acute lymfatische leukemie (ALL) met $\geq 25\%$ blasten in het beenmerg geïnccludeerd. Deze patiënten worden behandeld conform de ALL-10 en ALL-11 protocollen.

De aanvrager geeft de volgende in- en exclusiecriteria:

Inclusie criteria:

- Nieuw-gediagnosticeerde patiënten met T-lijn of precursor B-lijn ALL (patiënten met rijpe B-ALL zijn niet eligible).
- $1 \leq$ leeftijd < 19 jaar
- informed consent getekend door ouders/verzorgers en de patiënt (indien ouder dan 12 jaar)
- diagnose ALL bevestigd door DCOG laboratoria

Exclusie criteria

- Leeftijd bij diagnose ≥ 19 jaar of < 366 dagen.
- Patiënten met secundaire ALL, rijpe B-ALL, en relapsed ALL
- klinische contraïndicaties waardoor behandeling volgens het ALL-10 protocol niet kan worden toegepast
- missen van essentiële data
- systemische behandeling met corticosteroiden en/of cytostatica 4 weken voor diagnosestelling
- patiënten met PH-positieve ALL (gedocumenteerde aanwezigheid de volgende chromosomale mutaties t(9;22)(q34;q11) en/of BCR/ABL fusie transcript), gaan over naar het EsPhALL protocol na protocol 1A. Indien geen informed consent is afgegeven voor het EsPhALL protocol, dan is de patiënt eligible voor het ALL-10 protocol.

Discussie: De term EsPhALL wordt niet door de aanvrager uitgelegd. Op het internet staat deze term uitgeschreven als "European Study Philadelphia - ALL protocol". Het is een alternatief protocol voor patiënten met bepaalde genetische mutaties.

4.2 Vergelijkende behandeling

Volgens de aanvrager is Erwinase al reeds de standaardbehandeling bij allergie/inactivatie op onbewerkt E. coli asparaginase of PEG-asparaginase.

De incrementele kosteneffectiviteit van crisantaspase zal volgens de aanvrager bepaald worden in het huidige ALL-11 protocol waarbij een vergelijking zal worden gemaakt tussen patiënten die een allergie/inactivatie ontwikkelen op PEGasparaginase en crisantaspase krijgen en die patiënten die geen crisantaspase gebruiken. De geschatte kosten worden onderbouwd door het realiseren van de kostenanalyse⁷ van de ALL-10 en bieden volgens de aanvrager een waardevol uitgangspunt voor het verifiëren van de doelmatigheidsindicatie.

4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

1. Effectiviteit

De primaire uitkomstmaat is algehele overleving (OS) en eventvrije overleving (EFS). In de kosteneffectiviteitsberekeningen is gerekend met een 10% overlevingswinst bij intensiever gebruik van asparaginases. De aanvrager stelt voor om als een secundaire uitkomstmaat het aantal patiënten met een allergie voor PEGasparaginase of silent inactivation van

PEGasparaginase waarbij met behulp van crisantaspase adequate asparaginasespiegels worden verkregen mee te nemen. Daarbij geeft de aanvrager aan dat het voor de hand ligt dat de uitkomstmaten worden gestratificeerd op basis van risico, te weten Standard Risk (SR), Medium Risk (MR) en High Risk (HR). Gegevens uit een SKION interimrapport over de ALL-10 studie laten zijn dat de 5-jaar eventvrije overleving (EFS) is voor de SR (n=166), MR (n=425) en HR (n=74) groepen respectievelijk 0.95, 0.85 en 0.76. Het gemiddelde voor de gehele ALL-groep was 0.85. De 5 jaar algehele overleving is voor SR, MR en HR respectievelijk 0.99, 0.93 en 0.83.

Het is opvallend dat de aanvrager een berekening maakt op basis van EFS gegevens, waarbij EFS wordt gelijkgesteld aan algehele overleving.

2. Kwaliteit van leven

Volgens de aanvrager is de kwaliteit van leven van kinderen na een ALL behandeling vergelijkbaar is met hun leeftijdsgenoten (Furlong et al 2012).

3. Kosten

In de kostenstudie zijn de volgende kostencategorieën meegenomen:

- verpleegdagen
- polikliniekbezoeken
- dagbehandeling
- medicatie,
- bloedproducten
- laboratoriumbepalingen
- medische verrichtingen

De bron voor deze gegevens zijn patiëntenstatussen en gegevens uit het ziekenhuisinformatie systeem.

De kosten zijn gebaseerd op de uitgebreide kostenanalyse in ALL-10 zoals beschreven in het artikel van Tong et al.⁷ dat is toegevoegd aan het dossier. Dit artikel beschrijft de kosten van de asparaginase behandeling in de medium risico groep in ALL-10.

Het verschil in kosten met name wordt veroorzaakt door een verschil in kosten van de soort asparaginase en het aantal dagbehandelingen. Crisantaspase wordt 3x per week toegediend. Omdat kinderen standaard 1x per week op de dagbehandeling zijn voor de resterende chemotherapie, moeten kinderen die crisantaspase krijgen 2x extra voor een dagbehandeling komen. De extra kosten van deze extra dagbehandelingen en kosten van crisantaspase zijn per week berekend (€ 5252). Zodat het geëxtrapoleerd kan worden naar elke risicogroep. Op basis van het aantal weken asparaginase therapie kunnen de kosten per patient per risicogroep worden berekend en dit is resp € 10.504, € 157.560, en €31.512 voor de SR, MR en HR-groepen.

De aanvrager beschrijft dat de totale kosten van de ALL behandeling met crisantaspase op €95.000,- wordt geschat. Dit is inclusief verpleegdagen, laboratoriumbepalingen, verrichtingen, bloedproducten, chemotherapie, asparaginases, en overige medicatie. De kosten zonder crisantaspase worden geschat op €34.000,-. De incrementele kosten van behandeling komen hierdoor neer op €61.000,-.

Discussie uitkomstmaten: De aanvrager gaat in het model uit de 5 jaar OS uit het SKION rapport welke voor SR, MR en HR respectievelijk 0.99 (+0.01), 0.93 (+0.02) en 0.83 (0.05) zijn. Het SKION rapport toont een iets hogere gehalte aan recidieven dan 0,03 namelijk 0,05; 0,11 en 0,11 voor SR, MR, en HR per 5 jaar.

De aanvrager heeft een publicatie over de kwaliteit van leven bij deze patiënten geleverd, bepaald met zowel de HUI2 en HUI3. Hieruit is op te maken dat de kwaliteit van leven gedurende de behandeling iets lager ligt (0,57-0,87) en hierna rond de 0,9 ligt. De kosten van de behandeling volgens het ALL-10 protocol zijn bepaald en gepubliceerd voor Nederlandse patiënten.

4.4 Tijdshorizon

Voor deze kosteneffectiviteitanalyse is gerekend met een tijdshorizon van 5 en 10 jaar. Dit komt overeen met de gegevens die beschikbaar zijn van de ALL10 studie. Er is in dit model gekozen voor de Nederlandse praktijkdata vanuit de ALL-10 betreffende 5-jaars overleving. Op basis van de overlevingscurve is ook een berekening van de ICER gemaakt met een tijdshorizon van 10 jaar. De aanvrager geeft aan dat op basis van de 10 jaar overlevingsdata van de ALL-10 studie bij de herbeoordeling de ICER bepaald zal worden.

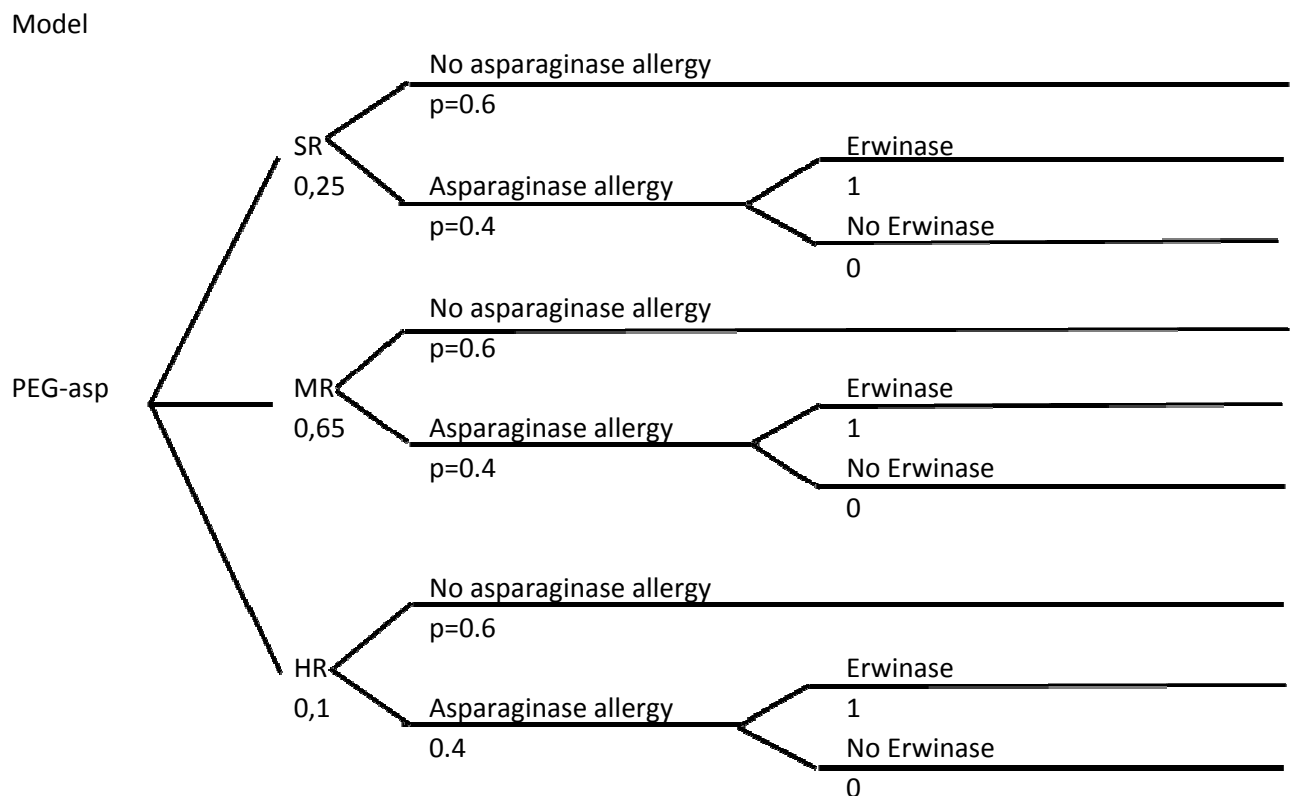
Discussie: De CFH gaat bij voorkeur uit van een levenslange tijdshorizon, dus tot de laatste patiënt naar verwachting is overleden. De tijdshorizon van 10 jaar is korter dan levenslang. Aangezien levenslange gegevens doorgaans niet beschikbaar zijn en het niet aannemelijk is om praktijkgegevens voor bijvoorbeeld 40 jaar te verzamelen, worden gegevens voorbij de duur van de studie doorgaans geëxtrapoleerd.

4.5 Model

Soort model en modelstructuur

Het betreft een Excel model met twee behandelopties na een allergische reactie op PEGasparaginase: crisantaspase versus geen crisantaspase/asparaginase (zie Figuur1).

Figuur 1: Besliskundig model voor de toepassing van crisantaspase (Erwinase®)



Beschrijving van het model:

Elke patiënt krijgt als eerstelijns therapie PEGasparaginase.

1. Een patiënt wordt op basis van verschillende risicofactoren ingedeeld in de standaard (SR), medium (MR), of hoog (HR) risicogroep. Onder de risicogroep aanduiding staat de kans vermeld dat een patiënt in die risicogroep terecht komt. Omdat het aantal giften asparaginase per risicogroep verschillend is, is het nodig deze indeling te maken.
2. De tweede opsplitsing geeft aan of een patiënt wel of geen allergische reactie op PEGasparaginase krijgt.
3. De derde opsplitsing geeft aan of een patiënt wel of geen crisantaspase krijgt. Deze laatste vergelijking geeft de meest betrouwbare berekening aan van de incrementele kosten van crisantaspase. Omdat alle patiënten crisantaspase zullen krijgen als standaard behandeling na PEGasparaginase allergie wordt aangenomen dat de kosten in beide groepen gelijk zijn m.u.v. de kosten van crisantaspase en de kosten van 2 extra dagbehandelingen per week.

Als inputwaarden voor het model zijn de allergiepercentages en overlevingsgegevens uit de ALL-10 studie gebruikt.

overgangskansen

In het model worden de volgende overgangskansen vermeld:

Risicogroep	
SR	0.25
MR	0.65
HR	0.10
Allergie PEGasp	0.4
Crisantaspase na PEG asparaginase allergie	
Ja	1
Nee	0

Cyclusduur

De cyclusduur is 6 maanden, de behandelingduur met asparaginase is maximaal 30 weken.

Grootte van het cohort

De doelmatigheidsanalyse wordt uitgevoerd bij 60 patiënten met ALL die worden behandeld conform het huidige ALL-11 protocol.

Moment van instroom

Het moment van instroom in het model is het moment dat de patiënt in aanmerking komt voor behandeling met Crisantaspase, dus na een allergische reactie op PEG-asparaginase, de eerstelijns behandeling volgens de geregistreerde indicatie.

Validatie van het model

Validatie van het model is gebaseerd op literatuuronderzoek, eigen onderzoek, en gegevens uit de SKION database.

Toegevoegd is de kostenanalyse van het ALL-10 protocol waarop een onderbouwing van de ICER crisantaspase is gebaseerd. Aangezien de behandeling met crisantaspase in het lopende ALL-11 protocol dezelfde is als in de ALL-10 meent de aanvrager dat verondersteld kan worden dat de ICER met een 5 jaars horizon op 225.000/LYG geraamd zal worden. De ICER is tov de vorige berekening toegenomen omdat er nu vergeleken wordt met geen asparaginase behandeling, terwijl bij de vorige berekening PEGasparaginase met crisantaspase werd vergeleken.

De aanvrager voegt toe dat hierbij wordt uitgegaan van een horizon van 5 jaar daar waar op basis van de 5-jaars EFS, OS en kans op recidief (zoals getoond in Bijlage 9) gesteld kan

worden dat bij een levenslange horizon – zoals voorgesteld door de CFH- deze kosten lager zullen liggen zoals is voorgerekend in het Excel model.

Aannames zoals gesteld door de aanvrager

- Het aantal allergische reacties in de inductie zal verwaarloosbaar klein zijn en komen overeen met de percentages uit de studie van het ALL-10 protocol.
- Tot op heden zijn er geen patiënten in ALL-11 die Erwinase in de inductie hebben gekregen. De kosten van asparaginases beperken zich daarom tot een periode van ongeveer 2 tot 30 weken behandeling.
- Indirecte kosten als gevolg van arbeidsverzuim van ouders/begeleiders van de patiënt worden niet in het model meegenomen.
- De overige behandeling en de kosten van de overige behandeling zijn vergelijkbaar tussen de groepen wel of geen crisantaspase na een overgevoeligheidsreactie op PEGasparaginase.⁷
- Het verschil in kosten zal bestaan uit de kosten van crisantaspase en 2 extra dagbehandelingen. Ervan uitgaande dat de kinderen voor de overige medicatie 1x per week op de dagbehandeling komen.
- In het aantal patiënten met allergische reacties zijn de patiënten met ALL en lymfoblaster non-Hodgkin lymfoom meegerekend.
- Aanname is dat de 5-jaars overleving 10% verbetert door intensiever gebruik van asparaginase.

De aanvrager heeft de volgende gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- de kosten zijn gevarieerd (+ en - 25%)
- het aantal kinderen met een allergische reactie is gevarieerd.

Kosten en uitkomsten gevoeligheidsanalyses(2-4)

	totale kosten	ICER 5	ICER10
1. kosten crisantaspase therapie	5.842.325	224.568	119.183
2. kosten crisantaspase +25%	7.173.868	275.750	146.326
3. kosten crisantaspase -25%	4.510.782	173.386	92.019
4. allergie 20% ipv 40%	2.921.162	224.568	119.183

Ad 1. Kosten berekend met het allergiepercentage (40%) uit ALL-10

Ad 2. Kosten indien kosten crisantaspase 25% hoger zouden zijn

Ad 3. Kosten indien kosten crisantaspase 25% lager zouden zijn

Ad 4. Kosten indien het allergiepercentage 50% lager zou zijn (20% ipv 40%)

In het elektronisch model kunnen de kosten, aantal patiënten met een allergie en survivaldata worden gevarieerd zodat er inzicht kan worden verkregen op de totale kosten en de ICER.

Discussie: Het model benadert het ziekteverloop van ALL patienten. Idealiter prefereert de CG, gezien de mogelijke kans op recidieven en de lange tijdshorizon, een Markov model. Aangezien slechts een klein percentage van de patiënten binnen 5 jaar een recidieve krijgt, is het nu onduidelijk in hoeverre de behandeling van de recidieven de totale kosten zal doen stijgen. Een belangrijk nadeel van het huidige model is dat het niet levenslang is en er is geen discontering is toegepast. Daarnaast is het huidige model niet dusdanig uitgewerkt dat een probabilistische gevoeligheidsanalyse kan worden uitgevoerd en zijn de onzekerheden ook slechts beperkt meegenomen. De CG adviseert de aanvrager daarom om voor de t=4 een alternatief Markov model te ontwikkelen dat meer recht doet aan het ziekteverloop van de ALL patiënten.

Overige punten van aandacht zijn dat de grootte van het cohort overeen dient te komen met de totale studiepoulatie waarop het model gebaseerd is in plaats van het jaarlijks in aanmerking komende aantal patiënten. En het moment van instroom zoals gedefinieerd door

de aanvrager komt niet overeen met het moment van instroom zoals het in het model is weergegeven.

Tot slot is het gewenst dat de aanname dat de 5-jaars overleving 10% verbetert door intensiever gebruik van asparaginase wordt onderbouwd. Mogelijk is dit gebaseerd op praktijkgegevens van ALL-10 resultaten in vergelijking tot de ALL-7, ALL-8, en ALL-9 protocollen. Echter, het dient sterker onderbouwd te worden hoe de aanvrager tot deze aanname komt.

4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op T=0 jaar

De berekening van de incrementele kosteneffectiviteit op T=0 staat weergegeven in het model. De winst in gewonnen levensjaren is berekend op 0,48 LYG bij een tijdshorizon van 5 jaar en 0,91 LYG bij een tijdshorizon van 10 jaar. Daarnaast komt de aanvrager in het model uit op 108.000 Euro per patiënt voor incrementele kosten. Op basis van deze berekeningen zou de bij een tijdshorizon van 5 jaar ICER €224.000/LYG en bij een tijdshorizon van 10 jaar €119.00/LYG bedragen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de nieuwe analyse ten behoeve van de doelmatigheidsindicatie zinvolle aanknopingen biedt. Desondanks is deze incompleet om een oordeel op te baseren. Voornaamste aandachtspunten zijn:

- Aangezien slechts een klein percentage van de patiënten binnen 5 jaar een recidieve krijgt, is het nu onduidelijk in hoeverre de behandeling van de recidieven de totale kosten zal laten doen stijgen.
- Een belangrijk nadeel van het huidige model is dat het niet levenslang is en er is geen discontering is toegepast.
- Het huidige model is niet dusdanig uitgewerkt dat een probabilistische gevoeligheidsanalyse kan worden uitgevoerd en zijn de onzekerheden ook slechts beperkt meegenomen.
- Gezien de mogelijke kans op recidieven en de lange tijdshorizon preferereert de CFH een Markov model. De CG adviseert de aanvrager daarom om voor de $t=4$ een alternatief Markov model te ontwikkelen dat meer recht doet aan het ziekteverloop van de ALL patiënten.
- De aanvrager dient de aanname dat de 5-jaars overleving 10% verbetert door intensiever gebruik van asparaginase te onderbouwen. Daarbij dient rekening gehouden te worden dat EFS niet gelijk staat aan algehele overleving.

5. Uitkomstenonderzoek

In Nederland worden patiënten worden behandeld in 6 kinderoncologische centra. Het behandelprotocol ALL-11 start in 2012 en eindigt in 2018. Alle centra doen mee met het ALL-11 protocol, en 3 centra zullen meedoen aan het uitkomstenonderzoek. Dit zijn het ErasmusMC, VuMC, en het AMC. Het onderzoek verloopt in samenwerking met de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION).

5.1. Patiëntenpopulatie

De aanvrager geeft aan dat het uitkomstenonderzoek zich zal richten op de patiënten die als eerstelijnsbehandeling PEG-asparaginase krijgen en bij wie een allergische reactie (klinische allergie of silent inactivation) optreedt. Bij deze patiënten wordt in plaats van PEG asparaginase vervolgens crisantaspase ingezet om een adequate asparaginase spiegel te waarborgen. Bij het optreden van overgevoeligheidsreacties op crisantaspase wordt de behandeling gestaakt. Er wordt geen dynamiek in klinisch handelen verwacht. Volgens de aanvrager zullen jaarlijks naar schatting 45-50 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Erwinase. Verwacht wordt dat het uitkomstenonderzoek 60 patiënten includeert. Volgens de aanvrager zijn er op basis van resultaten van de asparaginase-studies in het ALL-10 protocol al grote wijzigingen in het ALL-11 protocol doorgevoerd. Zo is volgens de aanvrager het gebruik van crisantaspase al duidelijk verminderd met 20-25%,

omdat er diverse maatregelen worden genomen om het aantal allergieën/inactivaties te verminderen. Door spiegelmetingen tracht men bovendien waar mogelijk dosisverlaging door te voeren. Het ALL-11 protocol wordt al in alle centra in Nederland toegepast.

5.2. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat een vergelijkende behandeling niet mogelijk is. Omdat nadat een allergische reactie op PEGasparaginase of 'silent inactivation' van PEG-asparaginase is opgetreden, patiënten alleen crisantaspase krijgen en hier geen alternatief voor bestaat. Aangezien het volgens de aanvrager bewezen is dat crisantaspase effectief is, is het volgens de aanvrager ethisch onverantwoord om kinderen met een PEGasparaginase allergie behandeling met crisantaspase te onthouden. Het is hierdoor niet mogelijk om tot een (gerandomiseerde) controlearm te komen.

Het uitkomstenonderzoek zal zich nu richten op 2 groepen. De 2^e groep is echter een 'fictieve' groep. Aangezien crisantaspase al jarenlang in Nederland en in het buitenland standaard therapie bij een overgevoeligheid voor (gepegyleerd) E-coli asparaginase is, is het volgens de aanvrager onethisch om géén crisantaspase toe te dienen.

In het ALL-10 protocol waren het aantal allergische reacties op crisantaspase zeer laag (< 5%) en er waren geen patiënten met silent inactivation van crisantaspase. De bovengenoemde vergelijking kan dus niet direct gemaakt worden. Maar met de omschreven aannames zal dit het beste inzicht geven in de incrementele kosten. Daarnaast wordt voor de uitkomsten gebruik gemaakt van de aanname dat het toedienen van crisantaspase een overlevingswinst van 10% oplevert. Dit is een conservatieve aanname omdat in de literatuur een winst van 10-15% wordt beschreven.

Discussie: De CFH constateert dat een verzameling van gegevens van de vergelijkende behandeling in de dagelijkse praktijk niet mogelijk is. Er zal daarom in de analyse van de gegevens van het uitkomstenonderzoek van een fictieve groep worden uitgegaan. Volgens de aanvrager is het aantal allergische reacties op crisantaspase zeer laag (<5%) en kunnen hierdoor onvoldoende gegevens worden verzameld voor patiënten die geen crisantaspase behandeling krijgen.

Verder dient de aanvrager de aanname dat de 5-jaars overleving 10% verbetert door intensiever gebruik van asparaginase te onderbouwen. Daarbij dient rekening gehouden te worden dat EFS niet gelijk staat aan algehele overleving.

Tot slot dient de aanvrager het aantal gevallen van relapse met het nieuwe protocol goed te documenteren. In de publicatie van Furlong et al. staat dat het gehalte aan recidieven hoger was in patiënten die met crisantaspase waren behandeld dan in patiënten die met uit E.coli verkregen asparaginase waren behandeld.

5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek

Gegevens zullen prospectief worden verzameld vanaf 2012 tot het moment van herevaluatie in 2016. De aanvrager geeft aan dat er prospectief ongeveer 2 jaar aan behandelervaring kan worden verzameld en geëvalueerd. Daarbij gaat de aanvrager uit van een inclusieperiode van anderhalf jaar en een analyseperiode van een half jaar.

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

patiëntenkenmerken en klinische gegevens

De aanvrager geeft aan gegevens te verzamelen voor overleving en eventvrije overleving (EFS) Vanwege de korte termijn van het uitkomstenonderzoek, zal op T=4 maximaal 2 jaar opvolging beschikbaar zijn. Daarom zullen gegevens worden aangevuld met data uit het nationale datacentrum SKION en de literatuur. Doel is niet om de effectiviteit van

crisantaspase nader te onderzoeken in het uitkomstenonderzoek daar de daadwerkelijke behandeling met crisantaspase in de ALL-11 niet verschilt met die van de ALL-10.

De aanvrager wil benadrukken dat praktijkgegevens beschikbaar zijn en in een database worden vastgelegd. Tevens zal relevante informatie met betrekking tot asparaginase worden genoteerd zoals behandelduur, dosering, dosisfrequentie, optreden allergie/silent inactivation, en alle asparaginase spiegels en opgeslagen worden in de SKION-ALL-11 database (Promise). Tevens wordt toxiciteit, bijwerkingenmanagement, de diagnose en de reden voor het staken van behandeling meegenomen.

kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven gegevens gespecificeerd voor asparaginase therapie worden verzameld met behulp van de Health Utility Index (HUI) in een frequentie van 3-4 tijdens asparaginase therapie. De HUI is volgens de aanvrager te prefereren omdat deze specifiek gevalideerd is bij kinderen. Een vragenlijst is bijgevoegd. Verder zullen gegevens uit de literatuur (Furlong et al) en gegevens van de kwaliteit van leven onderzoeken in Nederlandse ALL-protocollen worden meegenomen in de analyse.

kostengegevens

-directe medische kosten: verpleegdagen, dagbehandelingen, polikliniek bezoeken, medicatie, laboratoriumbepalingen, medische verrichtingen, radiotherapie, chemotherapie en bloedproducten.

- (in)directe niet-medische kosten: daarnaast zal gekeken worden of middels vragenlijsten de kosten voor ouders/verzorgers in kaart gebracht kunnen worden.

Volgens de aanvrager zullen totale kosten berekend worden middels de verzamelde consumptiegegevens uit het uitkomstenonderzoek in combinatie met de kosten voor deze handelingen uit de handleiding kostenonderzoek³ of de NZa tarievenlijst. Volgens de aanvrager zal op T=4 het maatschappelijk perspectief worden gehanteerd.

Discussie: De gegevensverzameling is voldoende uitgewerkt. De CFH is van mening dat in elk geval gegevens uit de dagelijkse praktijk dienen te worden verzameld die het mogelijk maken om de kosteneffectiviteit op t=4 betrouwbaarder vast te stellen. Dat zijn in elk geval gegevens over de kwaliteit van leven,. Daarnaast zijn de patiëntkenmerken van belang. De volgende parameters zijn daarbij gewenst: de behandelduur, frequentie, dosering, toxiciteit, bijwerkingen, behandeling van bijwerkingen, reden voor stoppen met de behandeling, optreden van allergie, en de diagnose. De CFH benadrukt het belang van het meenemen van de directe en indirecte niet medische kosten. Deze zijn in de gepubliceerde kostenanalyse namelijk niet meegenomen.⁷

5.4 Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

De aanvrager geeft aan dat de incrementele kosteneffectiviteit zal worden berekend als het verschil tussen de kosten van het ALL-10 protocol en het ALL-11 protocol. Crisantaspase is van beide protocollen onderdeel.

5.5 Doeltreffende toepassing van crisantaspase in de dagelijkse praktijk

Volgens de aanvrager is het onderzoeken van de doeltreffende toepassing van crisantaspase minder relevant, omdat crisantaspase als onderdeel is van de behandelprotocollen. De behandeling van kinderen met ALL is sterk geprotocolleerd en niet afhankelijk van het behandelcentrum. Ieder kind dat voor behandeling met crisantaspase in aanmerking komt, heeft geen alternatief en zal ermee worden behandeld. Wel zal volgens de aanvrager worden gekeken naar de voorgeschreven doseringen.

Als toevoeging wordt gesteld dat de HOVON voor haar patiënten boven de 18 jaar een vergelijkbaar uitkomstenonderzoek hanteert in het lopende HOVON100 protocol. In dit protocol wordt gebruik gemaakt van dezelfde methodologie als in de ALL protocollen. Ook worden alle metingen worden verricht door hetzelfde laboratorium in het ErasmusMC

Conclusie: De CFH is van oordeel dat er veel informatie al beschikbaar is. In dit specifieke geval, waar een geneesmiddel al heel lang wordt gebruikt en de effectiviteit niet (meer) goed in de praktijk kan worden vergeleken dient het uitkomstenonderzoek een ander doel. Hierbij stelt de CFH voor om vooral gegevens te verzamelen die de berekening van de kosteneffectiviteit in de Nederlandse praktijk kunnen onderbouwen. De CFH adviseert de aanvrager daarom om meer aandacht te besteden aan de volgende punten:

- Crisantaspase wordt ook ingezet bij volwassenen en naast acute lymfatische leukemie ook bij de indicatie lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom. Deze populaties dienen ook te worden geadresseerd in het uitkomstenonderzoek. Daarom dient op T=4 ook voor deze subpopulaties afzonderlijke ICERs te worden bepaald.
- Verder dient de aanvrager de aanname dat de 5-jaars overleving 10% verbetert door intensiever gebruik van asparaginase te onderbouwen. Daarbij dient rekening gehouden te worden dat EFS niet gelijk staat aan algehele overleving.
- De aanvrager dient het aantal gevallen van relapse met het nieuwe protocol goed te documenteren. In de publicatie van Furlong et al. staat dat het gehalte aan recidieven hoger is voor patiënten dat met Erwinase was behandeld dan met uit E.coli verkregen asparaginase.

6. Uitvoerbaarheid, knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager geeft aan dat alle behandelcentra meedoen aan de studie. De looptijd van het uitkomstenonderzoek zal 4 jaar bedragen. De ALL-11 is dan nog niet afgerond, waardoor de T=4 rapportage deels gebaseerd zal worden op interim resultaten.

Discussie: De CFH is van mening dat de studie voor crisantaspase bij patiënten met acute lymfatische leukemie uitvoerbaar is, maar signaleert het volgende knelpunten:

- De aanvraag betreft de indicaties acute lymfatische leukemie & lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom. Het onderzoeksvoorstel, protocol ALL-11 is echter enkel gericht op kinderen en adolescenten met ALL. Door deze beperking en de in- en exclusiecriteria zal een deel van de patiënten niet worden meegenomen in het uitkomstenonderzoek. Het is de vraag of de met crisantaspase behandelde kinderen met de indicatie ALL representatief zullen zijn voor de gehele patiëntenpopulatie.

Conclusie:

- Alhoewel de aanvrager stelt dat het aantal volwassen patiënten die wegens allergie/inactivatie op crisantaspase gezet wordt zeer gering zal zijn (tussen de 2 en 4 patiënten op jaarbasis) vindt de CFH het van belang dat ook voor deze patiënten crisantaspase doeltreffend wordt ingezet. Daarom is het van belang om voor zowel volwassen patiënten als patiënten met een andere indicatie informatie te verzamelen.

7. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager benoemt bevindingen in het al lopende ALL-10 protocol. In het ALL-10 en ALL-11 protocol wordt crisantaspase alleen toegediend bij patiënten met een overgevoeligheid voor onbewerkt Coli asparaginase of PEG asparaginase. In het ALL-10 protocol is uitgebreid

onderzoek gedaan naar het vóórkomen van allergische reacties en zijn er asparaginase spiegels gecontroleerd zodat er zicht is in het voorkomen van silent inactivation. Uit dit onderzoek blijkt dat 40% van de kinderen in de intensiveringsfase moet switchen naar crisantaspase, vanwege klinische allergieën of silent inactivatie.

Bestaand en lopend onderzoek is beperkt tot het ALL-10 register. Verder wordt door de aanvrager in het dossier genoemd dat er op dit moment een studie loopt waarin de kwaliteit van leven van kinderen met ALL wordt gemeten m.b.v. de Health Utility Index. Ook geeft de aanvrager aan dat gegevens zullen worden aangevuld met data uit het nationale datacentrum SKION en de literatuur.

De aanvrager geeft aan dat er al een database van de SKION is waarin alle data worden verzameld van kinderen die in Nederland behandeld worden voor ALL, behalve toxiciteitgegevens wordt ook de effectiviteit van de behandeling geregistreerd. Omdat de SKION deze gegevens al decennia lang registreert, zijn de benodigde data van de ALL-10 bekend en kunnen er accurate inschattingen gemaakt worden van de uitkomsten in ALL-11. In de SKION database worden ook alle asparaginase doseringen en spiegels opgeslagen. Het kostenonderzoek en het kwaliteit van leven onderzoek wordt in een aparte database opgeslagen, deze onderzoeken zijn ook reeds gestart in het ALL-10 protocol.

Conclusie: De CFH stelt vast dat er al heel veel gegevens zijn, die kunnen worden gebruikt voor de bepaling van de doelmatigheid.

8. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid en het uitkomstenonderzoek voor crisantaspase bij acute lymfatische leukemie & lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom onvoldoende zijn onderbouwd. Daarbij dient het volgende te worden opgemerkt:

- De aanvrager heeft de CFH in tweede instantie uitgebreide gegevens over effectiviteit, utiliteiten en kosten aangeleverd. Daarbij geeft de aanvrager ook aan dat gegevens zoals behandelduur, de frequentie, dosering, toxiciteit, bijwerkingen, behandeling van bijwerkingen, reden voor stoppen met de behandeling, optreden van allergie, en de diagnose al verzameld worden door de SKION. Volgens de aanvrager bestaat er dus al een actueel praktijkoverzicht van de ALL behandeling in Nederland. Desalniettemin is de CFH van oordeel dat de schatting van de incrementele kosteneffectiviteit nog onvoldoende adequaat is.
- Het model van de aanvrager is mogelijk geschikt voor een levenslange tijdshorizon, maar discounting en recidieven dienen te worden meegenomen. De CFH is echter wel van oordeel dat een Markov model waarschijnlijk een betere representatie van de werkelijkheid geeft.
- Gezien de beschikbaarheid van de gegevens vraagt de CFH zich af in hoeverre een volledig (nieuw) uitkomstenonderzoek nog relevant is. Met name omdat zoals de aanvrager zelf stelt crisantaspase in zowel het ALL 10 protocol als in het ALL 11 protocol op dezelfde manier gebruikt wordt. Aangezien er nu nog vraagtekens zijn bij de berekening van de kosteneffectiviteit dient op $t=4$ een meer adequate schatting van de kosteneffectiviteit met een beter model en op basis van up-to-date recente gegevens te worden opgeleverd.

9. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Handleiding voor kostenonderzoek. 2010. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Peters BG, Goeckner BJ, Ponzillo JJ, et al. Pegaspargase versus asparaginase in adult ALL: a pharmacoeconomic assessment. *Formulary*. 1995;30(7):388-93.
5. Kurre HA, Ettinger AG, Veenstra DL. A pharmacoeconomic analysis of pegaspargase versus native *Escherichia coli* L-asparaginase for the treatment of children with standard-risk, acute lymphoblastic leukemia: the Children's Cancer Group study (CCG-1962). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Mar-Apr;24(3):175-81.
6. Vrooman et al. Post-Induction Dexamethasone and Individualized Dosing of *E. coli* L-asparaginase Each Improve Outcome of Children and Adolescents with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from a Randomized Study, Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *JCO* 2013 Jan 28 (Epub ahead of print)
7. Tong et al. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy. *Haematologica* 2013 Feb 12 epub ahead of print).
8. Furlong et al. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 59(4):717-24.