

## College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland  
Postbus 520  
3700 AM Zeist

0530.2013078438

Datum 29 oktober 2013  
Betreft Beoordeling en duiding catumaxomab (Removab®)

**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**

R. Dupree  
T +31 (0)20 797 85 83

**Onze referentie**

0530.2013078438

Geachte heer/mevrouw,

CVZ heeft de beoordeling van catumaxomab (Removab®) afgerond. Catumaxomab kwam in aanmerking voor beoordeling vanwege de principes van risicogericht pakketbeheer, namelijk een kostenprognose van meer dan € 2,5 miljoen en een claim voor therapeutische meerwaarde. De beoordeling heeft geleid tot de volgende conclusie.

Het CVZ is van oordeel dat catumaxomab als intraperitoneale behandeling van maligne ascites bij patiënten met EpCAM-positieve carcinomen voor wie standaardtherapie niet beschikbaar of niet langer haalbaar is, niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom is catumaxomab bij deze indicatie geen te verzekeren prestatie ingevolge de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Omdat catumaxomab geen onderdeel is van het verzekerde pakket, is een traject voor voorwaardelijke financiering niet aan de orde.

Ter toelichting hierbij het volgende.

**Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk**

Catumaxomab is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of catumaxomab een te verzekeren prestatie is ingevolge de Zvw zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft het de vraag of catumaxomab zorg is, zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Het CVZ heeft zich bij haar oordeel laten adviseren door zijn Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), nu de Wetenschappelijke adviesraad.

De CFH is tot de conclusie gekomen dat catumaxomab, toegevoegd aan een ontlastende ascitespunctie (paracentese) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van alleen paracentese. Het belangrijkste argument hiervoor is, dat de opzet van de belangrijkste klinische studie er toe leidt dat er gerede twijfel is bij de CFH of de gevonden effecten aan catumaxomab zijn toe te schrijven. Daarnaast is er onzekerheid over de klinische relevantie van de in deze studie gehanteerde belangrijkste uitkomstmaat en is er sprake van aanzienlijke toxiciteit

als gevolg van behandeling met catumaxomab.

De CFH heeft het standpunt van de beroepsgroep Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie bij monde van de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) meegenomen bij zijn advisering. De cieBOM concludeert dat het "niet [is] aangetoond dat catumaxomab een klinisch relevante meerwaarde heeft in de behandeling van patiënten met maligne ascites waarbij palliatieve chemotherapie niet beschikbaar of niet langer haalbaar is. Deze behandeling is beduidend meer belastend dan ascitesdrainage op indicatie. De winst in punctievrije overleving (...) weegt niet op tegen de belasting van herhaalde ziekenhuisopnames voor catumaxomab-toediening en aan de behandeling gerelateerde toxiciteit".

Ook het standpunt van De Nederlandse Vereniging van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) "dat de therapeutische meerwaarde van dit product bij deze indicatie niet direct evident is" is door de CFH meegewogen.

Het CVZ neemt het advies van de CFH over. Dit betekent dat CVZ van oordeel is dat catumaxomab bij de beoordeelde indicatie niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee geen verzekerde prestatie is ingevolge het basispakket van de Zvw. In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het CVZ leiden.

#### **Tot slot**

Medisch-specialistische zorg 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. Dit standpunt 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.

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en dure geneesmiddelen vast en heeft voor catumaxomab een zorgactiviteit in de vorm van een 'add-on' vastgesteld. Het CVZ zal de NZa verzoeken een 'rode aanspraakcode' toe te kennen aan deze prestatiebeschrijving als indicator dat deze zorg niet valt onder de dekking van het basispakket.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

**Datum**  
29 oktober 2013

**Onze referentie**  
0530.2013078438

## Farmacotherapeutisch rapport catumaxomab (Removab®) bij de indicatie 'maligne ascites'

**Geneesmiddel** Catumaxomab concentraat voor oplossing voor infusie

**Geregistreeerde indicatie.** "Intraperitoneale behandeling van maligne ascites bij patiënten met EpCAM-positieve carcinomen voor wie standaardtherapie niet beschikbaar of niet langer haalbaar is."

**Dosering.** 10, 20, 50 en 150 µg op respectievelijk dag 0, 3, 7 en 10 via intraperitoneale infusie.

**Werkingsmechanisme.** Catumaxomab is een rat-muis-hybride monoklonaal antilichaam dat specifiek gericht is tegen het epitheelceladhesiemolecuul (EpCAM) dat bij de meeste carcinomen tot overexpressie komt, en het CD3-antigeen, dat aanwezig is op rijpe T-cellen als component van de T-celreceptor. Een derde functionele bindingsplaats in het Fc-gedeelte maakt interactie mogelijk met antigeen-presenterende cellen (APC) via Fcg-receptoren. Als gevolg van de bindingseigenschappen komen tumorcellen, T-cellen en antigeen-presenterende cellen dicht bij elkaar, waarbij een gecombineerde immuunreactie tegen tumorcellen geïnduceerd wordt zoals T-celactivering, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, complementafhankelijke cytotoxiciteit en fagocytose, die kan resulteren in destructie van de tumorcel.

**Bijzonderheden.** Voorafgaand aan de infusie wordt premedicatie met analgetica/antipyretica/niet-steroidale antiflogistica aanbevolen. Voorafgaand aan iedere catumaxomabinfusie, evenals één dag na de laatste infusie, moet het ascitesvocht worden gedraineerd.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** Er is teveel onzekerheid over de resultaten van het fase II/III-onderzoek van Heiss et al. en de klinische relevantie van de uitkomstmaat 'punctievrije overleving' om een betrouwbare schatting te kunnen doen omtrent de effectgrootte en relevantie van het effect van catumaxomab in combinatie met paracentese ten opzichte van alleen paracentese in de dagelijkse praktijk. Beschikbare gegevens over kwaliteit van leven zijn te onzeker om te betrekken bij de klinische relevantie van catumaxomab.

**Ongunstige effecten.** Toevoegen van catumaxomab aan paracentese leidt tot een aanzienlijke toename van graad 3 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling.

**Ervaring.** De ervaring met catumaxomab is beperkt.

**Toepasbaarheid.** Catumaxomab in combinatie met paracentese is minder breed toepasbaar dan alleen paracentese.

**Gebruiksgemak.** Gebruiksgemak van catumaxomab, toegevoegd aan paracentese, is aanzienlijk kleiner dan het gebruiksgemak van paracentese alleen.

**Eindconclusie therapeutische waarde.**

Het belangrijkste geconstateerde effect van catumaxomab in klinisch onderzoek is een statistisch significante verlenging van 'punctievrije overleving' van 35 dagen, zonder statistisch significante effecten op algehele overleving in de gehele studiestudiepopulatie of in de vooraf gespecificeerde subgroepen. Catumaxomab leidt echter tot een toename van ernstige ongunstige effecten. De klinische relevantie van de primaire uitkomstmaat 'punctievrije overleving' in de dagelijkse praktijk van deze patiënten is onduidelijk en kan niet worden bevestigd door onderzoek naar kwaliteit van leven vanwege verschillende beperkingen in de opzet van het onderzoek hiervan. Daarnaast zijn er belangrijke tekortkomingen in de belangrijkste klinische studie, namelijk de open labelopzet, crossover (waardoor het totaal te vermijden paracenteses niet goed te schatten is) en disbalans tussen de twee armen voor wat betreft aantal uitgevoerde paracenteses. Gezien de genoemde onzekerheden is het niet mogelijk om een onderbouwde therapeutische waardebeoordeling van catumaxomab uit te spreken. Hieruit volgt dat bij de behandeling van maligne ascites catumaxomab in combinatie met paracentese een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van paracentese vanwege onvoldoende bewijs.

## 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.** Ascites is een pathologische vochtophoping in de peritoneaalholte als gevolg van een verstoring van de balans tussen influx en efflux van vocht in de peritoneaalholte. Bij maligne ascites is de oorzaak gerelateerd aan een maligniteit.<sup>1</sup> Er bestaan verschillende ontstaansvormen van maligne ascites, waaronder peritoneale carcinomatose (metastasering van het buikvlies), metastasering in de lever, chyleuze ascites en hepatocellulair carcinoom met levercirrose. Ook combinaties van oorzaken zijn mogelijk. Peritoneale carcinomatose ontstaat vaak uit carcinomen van het ovarium of de blaas. Levermetastasen van colon-, maag-, borst-, alvleesklier- of longcarcinomen kunnen leiden tot ascites door het blokkeren van portale venen of door cirrose, waardoor portale hypertensie kan ontstaan. Lymfomen zijn een frequente oorzaak van chyleuze ascites, door obstructie van lymfeknopen.<sup>2</sup>

**Symptomen.** Ascites kan gepaard gaan met toename van de buikomvang, buikpijn, gewichtstoename, anorexie, snelle verzadiging na het eten, zuurbranden, misselijkheid, braken, kortademigheid, enkeloedeem, vermoeidheid, verminderde mobiliteit, of een combinatie van deze symptomen. In combinatie met peritoneale carcinomatose kan obstipatie of ileus optreden.<sup>1</sup>

**Prevalentie/incidentie.** Maligne ascites beslaat ongeveer 10% van alle gevallen van ascites.<sup>3</sup> Het ovariumcarcinoom is de meest voorkomende oorzaak<sup>4</sup> en ongeveer 60% van de patiënten met een ovariumcarcinoom ontwikkelt maligne ascites<sup>1</sup>. Volgens de richtlijn Ascites is peritoneale carcinomatose de oorzaak in ongeveer 67% van de gevallen. In 80% van de gevallen is maligne ascites het gevolg van ovarium-, colorectaal-, maag-, pancreas-, mamma- of longcarcinoom, of een non-Hodgkin lymfoom.<sup>1</sup> De incidentie of prevalentie van maligne ascites is onbekend. Meer dan 95% van deze tumoren heeft overexpressie van het *human epithelial cell adhesion molecule* (EpCAM).

**Ernst.** Patiënten met maligne ascites bevinden zich veelal in een vergevorderd stadium van de onderliggende ziekte. De mediane overleving is ongeveer 20 weken<sup>3,4</sup> en is sterk afhankelijk van de maligniteit: de aanwezigheid van levermetastasen is gecorreleerd met een mediane overleving van 9 weken<sup>5</sup> terwijl bij maligne lymfomen de mediane overleving 58-78 weken is.<sup>1,3</sup>

**Behandeling.**<sup>1</sup> Behandeling van de onderliggende ziekte met chemotherapie is, vanwege het vaak vergevorderde ziektestadium, vaak niet meer mogelijk. De behandeling van maligne ascites is daarom palliatief van aard. Er dient dan een afweging te worden gemaakt tussen de palliatie van de klachten en de belasting van de behandeling die daarvoor noodzakelijk is. De richtlijn Ascites vermeldt dat de meest toegepaste methode een ontlastende ascitespunctie (paracentese) is, behalve bij levercirrose waarbij medicamenteuze behandeling met diuretica is aangewezen. Het effect van een punctie is meestal tijdelijk (1-2 weken) en herhaling van de puncties is vaak steeds frequenter noodzakelijk. Drainage kan plaatsvinden door gebruik van een verblijfskatheter. Andere behandelopties zijn een peritoneoveneuze shunt of een stentplaatsing in de vena portae, indien er sprake is van afsluiting hiervan. Een medicamenteuze optie is het gebruik van een diureticum, maar de waarde hiervan is bij maligne ascites echter zeer beperkt, mede omdat behandeling hiermee niet is geïndiceerd bij peritoneale carcinomatose. De richtlijn is 'consensus-based' en de bewijsvoering is gebaseerd op lage niveaus van bewijsvoering (niet-vergelijkende onderzoeken).

**Catumaxomab.** Catumaxomab is een rat-muis-hybride monoklonaal antilichaam dat specifiek gericht is tegen het epitheelceladhesiemolecuul (EpCAM) dat bij de meeste carcinomen tot overexpressie komt, en het CD3-antigeen, dat aanwezig is op rijpe T-cellen als component van de T-celreceptor. Een derde functionele bindingsplaats in het Fc-gedeelte maakt interactie mogelijk met antigeen-presenterende cellen (APC) via Fcγ-receptoren. Catumaxomab wordt intraperitoneaal toegediend. Als gevolg van de bindingseigenschappen komen tumorcellen, T-cellen en antigeen-presenterende cellen dicht bij elkaar, waarbij een gecombineerde immuunreactie tegen tumorcellen geïnduceerd wordt zoals T-celactivering, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, complementafhankelijke cytotoxiciteit en fagocytose, die kan resulteren in destructie van de tumorcel. Catumaxomabbehandeling beslaat vier intraperitoneale infusies (3-6 uur), steeds voorafgegaan door drainage van het ascitesvocht. Eén dag na de laatste infusie dient nogmaals het ascitesvocht te worden gedraineerd. Tussen infusies dient tenminste twee dagen in acht worden

genomen. De totale behandelduur mag niet langer zijn dan 20 dagen. Aanbevolen wordt dat de toedieningskatheter gedurende de gehele behandelperiode in de buikholte blijft.<sup>5</sup>

De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse vereniging van medische oncologie heeft catumaxomab recent beoordeeld. De conclusie van de cieBOM luidt dat niet is aangetoond dat catumaxomab klinisch relevante meerwaarde heeft in de behandeling van patiënten met maligne ascites waarbij palliatieve chemotherapie niet beschikbaar of niet langer haalbaar is. Tevens is de cieBOM van mening dat de behandeling met catumaxomab beduidend meer belastend is dan ascitesdrainage op indicatie en dat de winst in punctievrije overleving niet opweegt tegen de belasting van herhaalde ziekenhuisopnames voor de toediening van catumaxomab en aan de behandeling gerelateerde toxiciteit.<sup>6</sup>

Catumaxomab wordt niet genoemd in de Nederlandse richtlijn. Een Duitse richtlijn van de 'Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.' over behandeling van het maagcarcinoom geeft aan dat paracentese de standaardbehandeling is bij chemotherapie-refractaire maligne ascites. Catumaxomab kan volgens deze richtlijn worden gebruikt om de punctievrije overleving te verlengen. Het betreft de laagst mogelijke aanbevelingsgraad, op basis van matige level of evidence. De richtlijn van dezelfde vereniging die specifiek betrekking heeft op ascites noemt catumaxomab overigens niet.<sup>7,8</sup>

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

Wanneer maligne ascites niet adequaat kan worden verholpen door behandeling van de onderliggende ziekte (met chemotherapie), is een ascitespunctie (paracentese) de meestgebruikte behandeling. Op basis van de richtlijn kan worden geconcludeerd dat continue drainage, de peritoneoveneuze shunt en stentplaatsing in de vena portae geen standaardbehandeling is. Medicamenteuze behandeling met diuretica is niet geïndiceerd bij patiënten met peritoneale carcinomatose. Catumaxomab, toegevoegd aan paracentese, dient dus te worden vergeleken met alleen paracentese.

### 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 30 augustus 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: Catumaxomab, Removab, malignant ascites. Er werd één relevante trial gevonden die niet in het dossier aanwezig was (Wimberger et al., 2012<sup>10</sup>).

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

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	Belangrijkste uitkomst-maten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Heiss, 2010 <sup>10</sup>	Gerandomiseerd, multicenter, fase II/III, open label	258	EpCAM+, Karnofsky performance status ≥ 60,	Catumaxomab (vier infusies voorafgegaan door paracentese)	7 maanden (primaire eindpunt)	Punctievrije overleving	Open label
Wimberger, 2012 <sup>10</sup>	ITT analyse QoL: PP analyse (B)		levensverwachting > 8 weken, geschat ascites volume > 1 L	Vs Paracentese op dag 0	QoL meting op baseline, mnd 1, 3 en 7 na behandeling en bij paracentese	Tijd tot volgende paracentese Overall survival QoL (EORTC QLQ-C30)	Patiënten met verschillende primaire tumoren geïnccludeerd Overige kans op bias (zie tekst) QoL: informatie-bias, sampling bias (zie tekst)

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Ott, 2012 <sup>11</sup>	Correlatie ontwikkeling van humane anti-muis antilichamen met klinische outcome op basis van Heiss et al (2010)

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

titel [ref]	uitgevende instantie
SPC Removab <sup>5</sup>	EMA, Londen
EPAR Removab <sup>12</sup>	EMA, Londen
Richtlijn ascites versie 2.0 <sup>1</sup>	Vereniging integrale kankercentra, Oncoline

### **3. Therapeutische waarde**

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

#### **3a Gunstige effecten**

##### **Uitkomstmaten.**

Volgens de richtlijn Ascites<sup>1</sup> is de gebruikelijke behandeling een ontlastende ascitespunctie (paracentese), welke palliatief van aard is. Voor het bepalen van de therapeutische waarde van catumaxomab ten opzichte van paracentese is het dus van belang om de mate van palliatie tussen beide behandelingen te vergelijken. Bepaling van de kwaliteit van leven is daarom een relevante uitkomstmaat.

De EMA<sup>12</sup> heeft de uitkomstmaat 'punctievrije overleving' geaccepteerd als primaire uitkomstmaat. Deze is gebruikt in de studie van Heiss<sup>10</sup> en is gedefinieerd als tijd tot paracentese of overlijden. Paracentese werd uitgevoerd wanneer patiënten verlichting nodig hadden als gevolg van ascitessymptomen. Het ascitesvolume diende geschat te worden op tenminste 1 liter op basis van een CT-scan, of er diende sprake te zijn van symptomen gebaseerd op een fysieke inspectie door de behandelaar of bepaald door middel van een vragenlijst aan de patiënt.

Overige uitkomstmaten zijn overall survival en 'tijd tot paracentese'.

##### **Evidentie.**

De enige gecontroleerde klinische studie is gepubliceerd door Heiss et al. (2010)<sup>10</sup>. Het betreft een open label multicenter fase II/III onderzoek met 258 patiënten, in een verhouding 2:1 gerandomiseerd over twee armen: catumaxomab + paracentese (catumaxomabgroep n=170) versus alleen paracentese (controlegroep; n=88) met kankertype (ovarium en niet-ovarium) als stratificatiefactor. Patiënten die in aanmerking kwamen voor inclusie hadden *human epithelial cell adhesion molecule* (EpCAM)-positieve tumorcellen in ascitesvloeistof, een Karnofsky performance status  $\geq 60$ , een levensverwachting van meer dan 8 weken en dienden refractair te zijn voor, of uitbehandeld te zijn met chemotherapie. Patiënten dienden een op basis van een CT-scan geschat ascitesvolume van  $> 1$  L te hebben en een paracentese te hebben gehad maximaal vijf weken voorafgaand aan inclusie met een noodzaak voor een tweede paracentese.

##### **Opzet**

De behandeling met catumaxomab bestond uit één cyclus van 4 toedieningen. De patiënten in de catumaxomab-arm ontvingen intraperitoneale infusie op dag 0, 3, 7 en 10 met een dosering van respectievelijk 10, 20, 50 en 150  $\mu\text{g}$  over 6 uur. Voorafgaand aan iedere catumaxomab-infusie werd alle ascitesvloeistof afgenomen (drainage) middels de toedieningskatheter die geplaatst werd voor de eerste catumaxomabinfusie en die bleef zitten tot 1 dag na de laatste infusie. Eén dag na de laatste infusie werd opnieuw drainage uitgevoerd. In deze groep is de uitkomstmaat 'punctievrije overleving' gedefinieerd als de tijd vanaf deze laatste drainage (dus op vroegst vanaf dag 11) tot aan her-paracentese of sterfte. Bij patiënten in de controle-arm werd alleen op dag 0 paracentese uitgevoerd en is de uitkomstmaat 'punctievrije overleving' gedefinieerd als tijd vanaf paracentese op dag 0 tot her-paracentese of sterfte. Voor patiënten in beide groepen gold, dat een her-paracentese werd uitgevoerd op het moment dat hiervoor noodzaak was. 'Noodzaak' werd gedefinieerd als een geschat ascitesvolume  $> 1$  L op basis van een CT-scan en retrospectief onafhankelijk en geblindeerd herbeoordeeld samen met een meting van de hoeveelheid afgetapt ascitesvloeistof; of op basis van symptomen, gebaseerd op fysieke inspectie of een vragenlijst. Primaire uitkomstmaat was punctievrije overleving (tijd tot noodzakelijke paracentese of overlijden). Secundaire uitkomstmaten waren tijd tot volgende paracentese, overall survival en kwaliteit van leven. Crossover was toegestaan voor patiënten uit de controle-arm die twee paracenteses hadden ontvangen na dag 0.

Kwaliteit van leven in deze studie is apart gepubliceerd<sup>10</sup> en is bepaald met behulp van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 health-related quality of life (HRQL) vragenlijst. Deze is afgenomen op screening en 1, 3 en 7 maanden na behandeling. Ook is een vragenlijst afgenomen bij patiënten op het moment dat een paracentese plaatsvond. De scores van de patiënten zijn gebruikt ter bepaling van de uitkomstmaat 'tijdstip tot eerste verslechtering van HRQL', waarbij verslechtering is gedefinieerd als een afname van



minimaal 5 punten (op een schaal van 100 punten) ten opzichte van screening. Patiënten bij wie geen verslechtering van kwaliteit van leven werd geconstateerd werden gecensureerd aan het einde van de studie, bij paracentese, of overlijden. In de analyse is gecorrigeerd voor baselinevariatie voor HRQL-score, behandelcentrum en type primaire tumor. De resultaten van deze uitkomstmaat zijn uitgesplitst naar acht domeinen van de EORTC QLQ-C30 die van primair belang werden geacht: vermoeidheid, misselijkheid en overgeven, pijn, benauwdheid, verstoorde slaap en verminderde eetlust evenals emotionele en globale QoL-scores.

#### Baseline

50% van de geïncludeerde patiënten had een ovariumcarcinoom. Van patiënten die een ander primair carcinoom hadden, had 51% maagkanker, 10% borstkanker en 39% overig. Het mediane volume ascitesvloeistof bij screening verschilde tussen de patiënten met ovariumkanker (2927 mL voor catumaxomab alsmede controle) en patiënten met een ander type kanker (3763 en 3951 mL voor catumaxomab respectievelijk controle). De spreiding bij patiënten met niet-ovariumcarcinomen was echter groter. Betrouwbaarheidsintervallen of statistische analyses zijn niet gerapporteerd. Bij ruim de helft van de patiënten was éénmaal een paracentese uitgevoerd voorafgaand aan screening en bij ongeveer 20% tweemaal.

#### Resultaten

Patiënten behandeld met catumaxomab hadden een statistisch significante verlenging van de punctievrije overleving van 35 dagen vergeleken met patiënten in de controle-arm. Ook de 'tijd tot volgende paracentese' verschilde significant tussen deze twee groepen (63 dagen). Het verschil in algehele overleving tussen beide groepen was 4 dagen en niet statistisch significant (tabel 4). Wanneer alleen patiënten zijn geanalyseerd in de controle-arm waarbij geen crossover plaatsvond (n=43), daalde de mediane overleving in die arm van 68 naar 54 dagen (geen statistische analyse gerapporteerd).<sup>12</sup>

**Tabel 4. Gunstige effecten van catumaxomab i.c.m. paracentese vergeleken met alleen paracentese, bij patiënten met maligne ascites, na 1 behandelcyclus van één week<sup>10</sup>**

	Paracentese + catumaxomab (n = 170)	Paracentese (n = 88)	HR (95% BI)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
<b>Punctievrije overleving</b> (dagen mediaan, 95% BI)	46 (35-53)	11 (9-16)	0,254 (0,185-0,350)	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
<b>Overall survival</b> (dagen mediaan, 95% BI)	72 (61-98)	68 (49-81)	0,723 (0,498-1,048)	0,0846
<b>Tijd tot volgende paracentese</b> (dagen mediaan, 95% BI)	77 (62-104)	13 (9-17)	0,169 (0,114-0,251)	<0,0001

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

Er is een subgroepanalyse uitgevoerd naar de factor 'primaire tumor'. Stratificatie heeft plaatsgevonden voor de factoren ovariumcarcinoom en niet-ovariumcarcinoom. De hazard ratio voor punctievrije overleving (catumaxomab versus controle) lag rond de 0,2 voor zowel patiënten met een ovariumcarcinoom als voor patiënten met een primaire tumor van andere oorsprong en dit betrof statistisch significante verschillen (voor alle analyses: p<0,0001). Ook voor de secundaire uitkomstmaat 'tijd tot volgende paracentese' werden statistisch significante verschillen tussen catumaxomab en controle gevonden voor beide subgroepen. De andere secundaire uitkomstmaat, algehele overleving, verschilde echter niet significant tussen catumaxomab en controle, voor beide subgroepen. Opvallende uitzondering betrof de subgroep patiënten met een maagcarcinoom, waarbij de algehele overleving wel statistisch significant verschilde tussen catumaxomab en controle. Deze subgroepanalyse omvatte ruwweg 25% van de geïncludeerde patiënten (tabel 5).

Bij 67% van de patiënten behandeld met catumaxomab en 83% in de controlegroep is een CT scan gemaakt om te schatten of het ascitesvolume > 1 L was. Retrospectieve geblindeerde

herbeoordeling van de scans leverde een overeenstemming van > 80%. De mediane hoeveelheid afgenomen ascitesvloeistof bedroeg 3500 (catumaxomab) en 3251 mL (controle), waarbij geen statistische analyse bekend is. Hieruit is een 'mediane dagelijks afgenomen ascitesvolume' berekend: 82 mL/dag (catumaxomab) en 271 mL/dag (controle) in het stratum patiënten met ovariumcarcinoom (p=0,0006) en 55 mL/dag (catumaxomab) en 414 mL/dag (controle) in patiënten met een andere primaire tumor (p<0,0001).

Voor alle acht QLQ-C30 subscores die van primair belang werden geacht, trad de eerste verslechtering in kwaliteit van leven eerder op in de controlegroep dan in de catumaxomabgroep. 'Eerste verslechtering in kwaliteit van leven' is gedefinieerd als tijd tot afname van kwaliteit van leven score van tenminste 5 punten (op een schaal van 100 punten). In deze analyse zijn 112-133 patiënten (catumaxomab) en 53-70 patiënten (controle) gecensureerd. Op basis van een log-rank survival analyse waren de verschillen tussen beide groepen statistisch significant (p<0,001 voor alle subscores). De mediane tijd tot eerste verslechtering varieerde van 19 tot 26 dagen in de controlegroep en van 47 tot 49 dagen in de catumaxomabgroep, afhankelijk van de subschaal. De totale scores zijn niet gerapporteerd.

**Tabel 5. Subgroepanalyse naar primaire tumor, gunstige effecten<sup>10</sup>**

	Ovariumcarcinoom		Non-ovariumcarcinoom		Maagcarcinoom #	
	Paracentese +catumaxomab (n = 85)	Paracentese (n = 44)	Paracentese +catumaxomab (n = 85)	Paracentese (n = 44)	Paracentese +catumaxomab (n = 46)	Paracentese (n = 20)
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
<b>Punctievrije overleving (dagen mediaan, 95% BI)*</b>	52 (38-62)	11 (9-20)	37 (27-49)	14 (8-17)	44 (27-69)	15 (8-21)
HR (95% BI)	0,205 (0,129-0,327)		0,309 (0,199-0,482)		0,289 (0,151-0,554)	
<i>p</i>	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
<b>Overall survival (dagen mediaan, 95% BI)</b>	110 (70-164)	81 (68-134)	52 (44-74)	49 (33-68)	71 (50-98)	44 (28-68)
HR (95% BI)	0,650 (0,357-1,183)		0,825 (0,514-1,324)		0,469 (0,232-0,951)	
<i>p</i>	0,1543		0,4226		0,0313	
<b>Tijd tot volgende paracentese (dagen mediaan, 95% BI)</b>	71 (52-104)	11 (9-20)	80 (64-135)	15 (88-19)	118 (64-147)	15 (8-24)
HR (95% BI)	0,152 (0,088-0,260)		0,183 (0,101-0,331)		0,143 (0,057-0,359)	
<i>p</i>	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

\* 'event' is gedefinieerd als (noodzaak voor) paracentese of overlijden.

# Geen vooraf geplande subgroepanalyse

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio

## Discussie.

### *Fase II/III studie*

In de studie van Heiss et al. (2010) is een statistisch significant voordeel van 35 dagen in de primaire uitkomstmaat, punctievrije overleving, aangetoond van een behandelregime met catumaxomab, toegevoegd aan een paracentese, ten opzichte van paracentese alleen. Dit resultaat is consistent binnen de twee vooraf gedefinieerde subgroepen (patiënten met ovariumcarcinoom en patiënten met andere primaire tumor). De klinische relevantie van dit voordeel lijkt te worden ondersteund door de uitkomsten op de kwaliteit van leven, waaruit blijkt dat bij patiënten behandeld met catumaxomab minder snel een klinisch significante verslechtering in kwaliteit van leven optreedt. Er zijn echter over de hele patiëntenpopulatie alsmede over de vooraf

gedefinieerde subgroepen geen statistisch significante verschillen in algehele overleving aangetoond. De EMA schat dat op basis van de resultaten ongeveer vier paracenteses kunnen worden vermeden door gebruik van catumaxomab en stelt dat dit een acceptabele maat is voor het bepalen van het patiëntvoordeel en dat dit aantal redelijkerwijs klinisch relevant kan worden beschouwd.<sup>12</sup>

De studieopzet kent echter enkele belangrijke tekortkomingen. Een zwaarwegend nadeel is dat bij de patiënten behandeld met catumaxomab voor iedere infusie de ascitesvloeistof is afgenomen. In de controlegroep werd alleen op dag 0 een paracentese uitgevoerd, waarna de 'klokstart' voor het bepalen voor punctievrije overleving inging, terwijl in de catumaxomabgroep de 'klokstart' inging nadat één dag na de laatste catumaxomabinfusie nogmaals ascitesvloeistof is afgenomen. Patiënten in de catumaxomabgroep hebben dus vier paracenteses meer ontvangen dan patiënten in de controlearm. Deze disbalans tussen beide armen verstoort de interpretatie van de gevonden effecten.

Een tweede belangrijke tekortkoming van de studie in methodologisch opzicht is de open label opzet. Niet alleen kan dit van invloed zijn geweest op het inschatten van de noodzaak voor het uitvoeren van een paracentese, wat een direct gevolg kan hebben op de primaire uitkomstmaat punctievrije overleving, maar dit kan ook geleid hebben tot vertekening van de kwaliteit van leven resultaten, meest waarschijnlijk in het voordeel van catumaxomab. De definitie 'noodzaak' bij het uitvoeren van een paracentese laat ruimte voor interpretatie voor behandelaar. Dit kan geleid hebben tot verschillen tussen catumaxomab en controle voor wat betreft het noodzakelijk achten van het uitvoeren van paracentese. Ook is bias mogelijk omdat binnen de definitie voor 'noodzaak' ook is opgenomen dat de patiënt verlichting nodig heeft van ascitesymptomen, waardoor een placebo-effect van catumaxomab niet uitgesloten kan worden.

De schatting dat ongeveer vier paracenteses vermeden kunnen worden mist echter precisie omdat crossover post-studie heeft plaatsgevonden voor patiënten uit de controle-arm. Naast het versturende effect van crossover op de schatting van het aantal te vermijden paracenteses zijn door de crossover ook de resultaten voor algehele overleving moeilijk te interpreteren. De analyse van algehele overleving waarbij de patiënten zijn geëxcludeerd die poststudie alsnog catumaxomab hebben ontvangen laat weliswaar geen significant verschil tussen de groepen zien, maar door de exclusie van ongeveer 50% van de patiënten uit de controle-arm (in een arm die al twee keer zo klein was als de catumaxomab arm door de 2:1 verhouding van randomisatie) is de steekproefgrootte dermate verkleind dat deze analyse precisie mist.

Eventuele effecten als gevolg van de open label opzet zijn deels getracht te adresseren door retrospectief geblindeerd onafhankelijke controles uit te voeren op geschat ascitesvolume. Hoewel de drempelwaarde voor noodzakelijke paracentese (onder andere) is gedefinieerd als ascitesvolume > 1 L, is bij 70% van de patiënten meer dan 2 liter afgenomen. De overeenkomst tussen de schatting van het ascitesvolume en de herbeoordeling door een onafhankelijke, geblindeerde radioloog was > 80%, het is echter onbekend in hoeveel gevallen onterecht een paracentese is uitgevoerd of in hoeveel gevallen onterecht is afgezien van het uitvoeren van een paracentese en of er hiervoor verschillen waren tussen de behandelarmen. Het verschil in mediane afgenomen hoeveelheid ascitesvloeistof tussen patiënten behandeld met catumaxomab en controles bedraagt 249 mL. Dit kan betekenen dat het verschil in punctievrije overleving tussen beide groepen (deels) verklaard kan worden doordat bij de patiënten behandeld met catumaxomab later paracentese werd uitgevoerd dan in de controlegroep.

#### Kwaliteit van leven

Daarnaast kent de methode van de kwaliteit van leven studie een aantal belangrijke tekortkomingen. In de eerste plaats vanwege de open label opzet van de studie. Daarnaast is er naast de geplande follow-upmomenten een vragenlijst afgenomen wanneer een (her)paracentese noodzakelijk was. Bij patiënten bij wie relatief snel een paracentese noodzakelijk was zal dus ook eerder een kwaliteit van leven meting hebben plaatsgevonden ten opzichte van patiënten die een langere tijd tot paracentese hadden. De tijd tot de mogelijkheid tot constateren van een verslechtering in kwaliteit van leven hangt dus sterk samen met de tijd tot paracentese. Hierdoor is het waarschijnlijk dat vertekening van de uitkomstmaat 'tijd tot verslechtering kwaliteit van leven' is opgetreden in het voordeel van catumaxomab omdat patiënten in de controle-arm eerder een kwaliteit van leven meting hebben gehad dan patiënten in de catumaxomab-arm, en dus is ook de kans dat eerder een verslechtering wordt geconstateerd groter. Er is daarom sprake van sampling

bias. Bovendien kan de uitkomst van de vragenlijst effecten van paracentese op kwaliteit van leven beschrijven (momentopname), in plaats van de ook relevante periode voorafgaand aan paracentese. Daarnaast gaat de kwaliteit van leven studie voorbij aan de invasieve toediening van catumaxomab, welke vermeden wordt in de controle arm. Als deze invasieve behandeling wordt beschouwd als een verslechtering van de kwaliteit van leven, dan is de controle conditie superieur aan de catumaxomab conditie als het gaat om 'de eerste verslechtering van kwaliteit van leven'.

Een verdere tekortkoming is dat alleen de subscores van de vooraf gedefinieerde KvL domeinen zijn gepresenteerd, in plaats van de totaalscores van de gehele vragenlijst. Er kan daarnaast confounding zijn opgetreden omdat symptomen die samenhangen met de primaire tumor of metastasering een effect op kwaliteit van leven kunnen hebben die niet gerelateerd zijn aan ascites. Verwacht kan wel worden dat deze confounder afdoende is geadresseerd door adequate randomisatie van de studie.

Omdat alleen de kwaliteit van leven wordt gepresenteerd wanneer deze tenminste 5 punten afneemt, wordt een groot aantal kwaliteit van leven metingen niet gebruikt. Dat uit zich in een zeer groot aantal patiënten dat wordt 'gecensureerd': 70%-83% in de catumaxomab-arm en 62%-82% in de controlearm, afhankelijk van het domein. Het is niet duidelijk in welke mate deze censurering relevante effecten op kwaliteit van leven maskeert.

Tenslotte dient te worden opgemerkt dat, hoewel er baselinedverschillen waren in kwaliteit van leven tussen de catumaxomab-arm en de controlearm bij sommige subscores, de gevonden resultaten consistent zijn wanneer gecorrigeerd voor baselinescore, behandelcentrum en primaire tumor. Het is dus niet waarschijnlijk dat baselinedverschillen van grote invloed zijn geweest op de gevonden resultaten.

#### Onzekerheid relevantie primaire uitkomstmaat

Onzekerheid over de klinische relevantie van de primaire uitkomstmaat 'punctievrije overleving' bestaat eruit, dat er onvoldoende data beschikbaar is om de validiteit ervan te bevestigen. Zoals hierboven beschreven laat de onderbouwing van de kwaliteit van leven studie teveel onzekerheid bestaan om te kunnen aantonen in hoeverre deze punctievrije overleving, in vergelijking met de patiënten in de controle-arm, daadwerkelijk van relevant klinisch nut is voor de patiënt.

Samenvattend laten de resultaten op kwaliteit van leven teveel ruimte voor onzekerheid om de resultaten van Heiss et al. te kunnen ondersteunen. Ook kent de studie van Heiss et al. op zichzelf tekortkomingen die het inschatten van de effectgrootte van catumaxomab beperkt. Tenslotte is de klinische relevantie van de primaire uitkomstmaat 'punctievrije overleving' onduidelijk.

#### **Conclusie.**

Er is teveel onzekerheid over de resultaten van het fase II/III-onderzoek van Heiss et al. en de klinische relevantie van de uitkomstmaat 'punctievrije overleving' in dagelijkse praktijk om een betrouwbare schatting te kunnen doen omtrent de effectgrootte en relevantie van het effect van catumaxomab in combinatie met paracentese ten opzichte van alleen paracentese. Beschikbare gegevens over kwaliteit van leven zijn te onzeker om te betrekken bij de klinische relevantie van catumaxomab.

### **3b Ongunstige effecten**

**Tabel 6. Ongunstige effecten van catumaxomab<sup>5</sup>**

meest frequent	Buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, pyrexie, vermoeidheid, koude rillingen, pijn
ernstig	Erythema induratum, apparaaturgerelateerde infectie, trombocytopenie, cytokine release syndroom, verminderde eetlust, anorexie, dehydratie, convulsie, tachycardie, hypotensie, hypertensie, dyspneu, pleura-effusie, hypoxie, longembolie, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, ileus, subileus, maagdarmbloeding, darmobstructie, cholangitis, huiduitslag, allergische dermatitis, huidreactie, pyrexie, vermoeidheid, koude rillingen, systemisch inflammatoir responsyndroom (SIRS), extravasatie, ontsteking op de toepassingsplaats, algemene verslechtering van de lichamelijke gezondheid

**Evidentie.** In de controle-arm zijn bij 58% van de patiënten ongunstige effecten gerapporteerd. Bij 29,3% van de patiënten betrof het graad 3 of ernstiger ongunstige effecten. De gerapporteerde ongunstige effecten waren allen gerelateerd aan de onderliggende ziekte (buikpijn – 11,4%, misselijkheid – 10,2%, braken – 9,1% en progressie van de tumor – 15,9%; alle graden).<sup>12</sup>

49,2% van de patiënten behandeld met catumaxomab ondervonden ongunstige effecten van graad 3 of ernstiger, die gerelateerd waren aan catumaxomab. Hiervan waren de meest voorkomende (>5%): buikpijn (9,7%), verhoogde gamma glutamyl transferase levels (6,6%), pyrexie (5,0%) en lymfocytopenie (7,0%). In 5,4% van de patiënten behandeld met catumaxomab werd behandeling gestaakt als gevolg van ongunstige effecten.<sup>12</sup> Bij een zeer beperkt aantal patiënten werd graad 4 ongunstige effecten gerapporteerd: dyspneu (0,2%), hypotensie (0,6%) en systemisch inflammatoir responsyndroom (0,6%). In de studie van Heiss et al was opname in ziekenhuis als gevolg van ongunstige effecten noodzakelijk voor 29,3% van de patiënten behandeld met catumaxomab ten opzichte van 15,9% van de patiënten in de controlegroep.

Ongeveer 20% van de patiënten behandeld met catumaxomab ontvingen minder dan de vier geplande catumaxomab infusies.

**Discussie.** Ongunstige effecten van graad 3 die gerelateerd zijn aan catumaxomab treden zeer vaak op. Graad 4 ongunstige effecten zijn echter beperkt. Door ongunstige effecten van catumaxomab in combinatie met paracentese is vaker opname noodzakelijk dan vergeleken met paracentese alleen. Omdat de behandelingduur van catumaxomab maximaal 20 dagen bedraagt, zijn de ongunstige effecten waarschijnlijk beperkt in tijd. Er zijn geen aanwijzingen dat er sprake is van irreversibele ongunstige effecten als gevolg van behandeling met catumaxomab.

### **Conclusie.**

Toevoegen van catumaxomab aan paracentese leidt tot een aanzienlijke toename van graad 3 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling.

### **3c1 Ervaring**

Catumaxomab is sinds 2009 beschikbaar.

**Tabel 7. Ervaring met catumaxomab \***

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

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

**Conclusie.** De ervaring met catumaxomab is beperkt.

### **3c2 Toepasbaarheid**

*Contra-indicaties:* Overgevoeligheid voor muriene eiwitten.

*Specifieke groepen:* Bij patiënten met levermetastasen of nierfunctiestoornis mag behandeling met catumaxomab alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van catumaxomab bij kinderen tot 18 jaar. Catumaxomab wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen en voor gebruik tijdens de zwangerschap. Het geven van borstvoeding wordt ontraden.

*Interacties:* Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

*Waarschuwingen en voorzorgen:* Voorwaarde voor het ondergaan van de behandeling is een BMI > 17 (na ascitesdrainage) en een Karnofsky-index > 60; daarnaast dient ten minste een minimale

ascitesdrainage plaats te vinden totdat de spontane stroom ascites stopt of verlichting van symptomen optreedt, om een stabiele bloedsomloop en nierfunctie te garanderen. Toediening bij acute infecties wordt niet aanbevolen. Corrigeer voorafgaand aan iedere infusie hypoproteïnemie, hypovolemie, hypotensie, circulatoire decompensatie en acute nierfunctiestoornissen.

*Immunogeniciteit:* Een maand na de laatste infusie met catumaxomab waren bij 94% van de patiënten humane anti-muriene antilichamen (HAMA's) aanwezig. Er werden geen overgevoelighedsreacties waargenomen.

*Overig:* Catumaxomab mag alleen als intraperitoneale infusie worden toegediend. Catumaxomab mag niet als intraperitoneale bolus of via een andere toedieningsweg worden toegediend. Ter voorkoming van acute infusiegerelateerde bijwerkingen en SIRS wordt premedicatie met analgetica/antipyretica/niet-steroidale antiflogistica aanbevolen. Toedienen via een intraperitoneale infusie met constante snelheid gedurende 3 of 6 uur, afhankelijk van de gezondheidstoestand. Na elke toediening de patiënt 24 uur observeren. De gebruikelijke dosering bestaat uit 4 intraperitoneale infusies: 10 µg op dag 0; 20 µg op dag 3; 50 µg op dag 7 en 150 µg op dag 10. Het minimale interval tussen infusies is 2 dagen, eventueel langer bij relevante bijwerkingen; de totale behandelperiode omvat maximaal 20 dagen.

**Discussie.** Catumaxomab wordt toegevoegd aan paracentese. De toepasbaarheid is daarom in principe beperkter dan bij paracentese alleen.

**Conclusie.** Catumaxomab in combinatie met paracentese is minder breed toepasbaar dan alleen paracentese.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 8. Gebruiksgemak van catumaxomab**

	<i>Catumaxomab</i>
toedieningswijze	Intraperitoneale infusie
toedieningsfrequentie	Vier infusies gedurende 3-6 uur met een minimum interval van twee dagen; eventueel langer bij relevante bijwerkingen.
bijzonderheden	De totale behandelperiode omvat maximaal 20 dagen. Adequate observatie na infusie aanbevolen.

**Discussie.** Het gebruiksgemak van catumaxomab wordt grotendeels bepaald door de noodzaak tot vier infusies gedurende 3-6 uur en de aanbeveling voor adequate observatie van de patiënt na afloop van de infusie. In het hoofdonderzoek werden de patiënten na elke infusie gedurende 24 uur geobserveerd.<sup>5</sup> Niet is uitgesloten dat patiënten die behandeld worden met catumaxomab gedurende de gehele behandeling opgenomen dienen te zijn.<sup>12</sup> Daarom is het gebruiksgemak van catumaxomab aanzienlijk kleiner dan het gebruiksgemak van alleen het uitvoeren van paracentese. Uitstel of vermindering van noodzakelijke paracenteses door gebruik van catumaxomab kan het gebruiksgemak van catumaxomab op langere termijn echter vergroten ten opzichte van paracentese alleen. Het is onduidelijk hoeveel paracenteses vermeden dienen te worden om te kunnen spreken van een voordeel in gebruiksgemak van catumaxomab, toegevoegd aan paracentese, ten opzichte van alleen paracentese.

**Conclusie.** Gebruiksgemak van catumaxomab, toegevoegd aan paracentese, is aanzienlijk kleiner dan het gebruiksgemak van paracentese alleen.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Het belangrijkste geconstateerde effect van catumaxomab in klinisch onderzoek is een statistisch significante verlenging van 'punctievrije overleving' van 35 dagen, zonder statistisch significante effecten op algehele overleving in de gehele studiebevolking of in de vooraf gespecificeerde subgroepen. Catumaxomab leidt echter tot een grote incidentie ernstige ongunstige effecten. De klinische relevantie van de primaire uitkomstmaat 'punctievrije overleving' in de dagelijkse praktijk is onduidelijk en kan niet worden bevestigd door onderzoek naar kwaliteit van leven vanwege verschillende beperkingen in de opzet van het onderzoek hiervan. Daarnaast zijn er belangrijke

tekortkomingen in de belangrijkste klinische studie, namelijk de open labelopzet, crossover (waardoor het totaal te vermijden paracenteses niet goed te schatten is) en disbalans tussen de twee armen voor wat betreft aantal uitgevoerde paracenteses. Gezien de genoemde onzekerheden is het niet mogelijk om een onderbouwde therapeutische waardebeoordeling van catumaxomab uit te spreken. Hieruit volgt dat bij de behandeling van maligne ascites catumaxomab in combinatie met paracentese een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van paracentese vanwege onvoldoende bewijs.

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

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

“De behaalde winst op de eindpunten punctievrije overleving, tijd tot volgende ontlastende punctie en de winst op overleving bij patiënten in deze laatste fase van de ziekte is klinisch relevant. Een aantal van 4 te vermijden puncties wordt als een relevante reductie in aantal noodzakelijke ontlastende paracenteses tot aan overlijden beschouwd. De mediane tijd tot de volgende noodzakelijke ontlastende punctie werd met 64 dagen verlengd door behandeling met catumaxomab. De klinische relevantie hiervan is dat er ongeveer 5 puncties kunnen worden vermeden door behandeling met catumaxomab en de kwaliteit van leven zoveel mogelijk kan worden behouden. Daarnaast is deze verlenging van de punctievrije periode klinische relevant gezien het continue eiwitverlies en het potentiële risico op perforaties dat gepaard gaat met elke ascitespunctie. (...) Behandeling met catumaxomab heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van behandeling met alleen ontlastende puncties (...).”

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

De klinische relevantie van de behaalde resultaten op de eindpunten is onduidelijk. Er is over de hele studiepopulatie en over de vooraf gedefinieerde strata (ovariumcarcinoom en niet-ovariumcarcinoom) geen statistisch significante winst in algehele overleving aangetoond. Er is sprake van een grote incidentie ernstige ongunstige effecten. Het aantal te vermijden puncties is niet goed in te schatten door crossover van patiënten uit de controle-arm. Er is daarnaast sprake van verschillende beperkingen in de studieopzet die leiden tot potentieel aanzienlijke bias. De grootte en klinische relevantie van de gevonden effecten zijn daarom zeer onzeker. Gezien de genoemde onzekerheden is het niet mogelijk om een onderbouwde therapeutische waardebeoordeling van catumaxomab uit te spreken. Hieruit volgt dat bij de behandeling van maligne ascites catumaxomab in combinatie met paracentese een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van paracentese vanwege onvoldoende bewijs.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld.*



## **5. Literatuur**

1. Vereniging Integrale Kankercentra. Landelijke richtlijn ascites, versie 2.0. 2010. via <http://www.oncoline.eu/ascites>.
2. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. Hepatology 1988;8:1104-9.
3. Runyon BA. Care of patients with ascites. N Engl J Med 1994;330:337-42.
4. Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. Ann Oncol 2007;18:945-9.
5. EMA. Samenvatting van de productkenmerken Removab. 2011. via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000972/WC500051809.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000972/WC500051809.pdf).
6. CieBOM. Catumaxomab bij maligne ascites. 2013. via <http://www.nvmo.eu/files/NVMO-commissie%20BOM/Supportive%20care/MO%20nr%202%20mei%202013%20-%20Catumaxomab%20bij%20maligne%20ascites.pdf>.
7. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). 2011. via [http://www.dgvs.de/media/Leitlinie\\_Magenkarzinom\\_2011.pdf](http://www.dgvs.de/media/Leitlinie_Magenkarzinom_2011.pdf).
8. DGVS. S3-Leitlinie „Aszites, spontan bacterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. 2011. via [http://www.dgvs.de/media/LL-Aszites\\_2011.pdf](http://www.dgvs.de/media/LL-Aszites_2011.pdf).
9. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie. Manual der gynäkologischen Onkologie. 2012. via <http://www.ago-manual.at/>.
10. Wimberger P, Gilet H, Gonschior AK, et al. Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. Ann Oncol 2012;23:1979-85.
11. Ott MG, Marme F, Moldenhauer G, et al. Humoral response to catumaxomab correlates with clinical outcome: results of the pivotal phase II/III study in patients with malignant ascites. Int J Cancer 2012;130:2195-203.
12. EMA. Assessment report for Removab. 2009. via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000972/WC500051808.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000972/WC500051808.pdf).

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

#### **Commissie Farmacotherapeutisch Kompas (CFK)-advies**

Er is onvoldoende evidentie voor klinisch relevante effecten van catumaxomab toegevoegd aan paracentese vergeleken met paracentese alleen. Er is daarom geen plaats voor catumaxomab bij de behandeling van maligne ascites.

## Vraagstelling Doelmatigheidstoets catumaxomab (Removab®) bij de indicatie maligne ascites.

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel catumaxomab (Removab®) voor de behandeling van maligne ascites bij patiënten met EpCAM-positieve carcinomen voor wie standaardtherapie, zijnde chemotherapie, niet beschikbaar of niet langer haalbaar is.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van catumaxomab in de dagelijkse praktijk bij volwassenen patiënten met maligne ascites voor wie chemotherapie niet beschikbaar of langer haalbaar is.
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Patiënten met maligne ascites met EpCAM-positieve carcinomen voor wie chemotherapie niet beschikbaar of langer haalbaar is.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	Geen actieve behandeling, alleen ontlastende puncties
<b>Effectiviteit</b>	Aantal gewonnen levensjaren en aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY)
<b>Kosten</b>	Directe medische kosten
<b>Tijdshorizon</b>	De tijdshorizon zal 2 jaar bedragen wat in deze patiëntenpopulatie overeenkomt met levenslang.
<b>Incrementele kosteneffectiviteit</b>	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.
<b>Model</b>	Een Markov model wordt gebruikt bestaande uit drie gezondheidstoestanden, namelijk: 're-accumulation of ascites', 'no re-accumulation of ascites' en 'death'.
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	<p>De kosten-utiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosten-effectiviteitsratio van €473.877 per QALY. De behandeling met catumaxomab kost in totaal gemiddeld €15.068 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename in QALY van 0,146 over de gehele analyseperiode. Behandeling met ontlastende puncties kost in totaal gemiddeld €5.205 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de QALY van 0,125 over de gehele analyseperiode.</p> <p>De CFH is van mening dat de doelmatigheidsindicatie voorsnog onvoldoende is uitgewerkt. Belangrijkste argumenten hiervoor zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- De aanvrager heeft alleen de directe medische kosten en de reiskosten meegenomen. Er is geen onderbouwing gegeven waarom deze keuze is gemaakt.</li><li>- Bij de berekening van de kosten van behandeling met catumaxomab worden driemaal de kosten van dagbehandeling meegenomen. De aanvrager geeft aan alleen die kosten mee te nemen waar er verschillen zijn tussen de behandelarmen. De CFH is van oordeel dat beter is om alle kosten mee te nemen ook als er geen verschillen zijn tussen de behandelarmen.</li><li>- De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses met betrekking tot 'discounting' en de 'kosten van complicaties van puncties en bijwerkingen catumaxomab' zijn niet te reproduceren in het model. Hierdoor is het niet mogelijk om deze univariate</li></ul>

- gevoeligheidsanalyses te controleren.
- Voor het berekenen van de maandelijkse utiliteiten is er gebruikt gemaakt van de mediane tijd tot eerste punctie. Voor het berekenen van de utiliteit zal gebruik gemaakt moeten worden van de gemiddelde tijd tot eerste punctie.
- De duur van 3,6 dagen voor de disutiliteit van 0,0 voor een ontlastende punctie is onvoldoende onderbouwd.
- Voor de behandeling met catumaxomab is geen disutiliteit meegenomen in het model. Alleen een disutiliteit voor de ontlastende puncties is meegenomen. Dit zorgt voor een oneerlijke vergelijking tussen de groepen.
- De CFH heeft onvoldoende inzicht in het gebruikte model om de een aantal redenen:
  - o Het is op dit moment nog onduidelijk hoe de utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden zijn berekend in het model. Dit is mede omdat de literatuur over de gebruikte utiliteiten maar voor een beperkt deel is opgenomen in het dossier. Hierdoor is het niet mogelijk om de berekening te controleren.

***Uitkomstenonderzoek***

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

***Gegevensverzameling  
doelmatigheid en  
doeltreffende toepassing***

De aanvrager heeft het voornemen om via een prospectieve patiëntenregistratie en een retrospectief cohort gegevens te verzamelen. De aanvrager geeft aan dat in de patiëntenregistratie zullen klinische gegevens, medische consumptie en kwaliteit van leven met behulp van de EQ-5D verzameld worden. Bij het retrospectief cohort zullen gegevens over overleving en aantal, frequentie en tijd tussen puncties verzameld worden.

***Duur gegevensverzameling***

In het plan van aanpak van de prospectieve patiëntenregistratie staat dat patiënten gedurende een periode van 2 jaar geïnccludeerd worden. De prospectieve follow-up van de patiënten is daarna minimaal 6 maanden na inclusie. De totale studieduur zal 30 maanden bedragen.

***Randvoorwaarden en  
knelpunten***

- Deelname van voldoende behandelcentra en de nauwgezetheid van dataverzameling binnen deze centra
- Representativiteit van de centra op gebied van diagnostiek, patiëntkarakteristieken en behandelpatroon
- Compleetheid van de verzamelde gegevens
- Onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties die behandeld worden met catumaxomab en 'alleen puncties' (selectiebias)
- Voldoende patiënten die niet worden behandeld met catumaxomab
- Voldoende patiënten voor statistische analyses
- Dynamiek in klinisch handelen door introductie van nieuwe behandelingen, wijzigingen in richtlijnen of financiering van de behandeling

***Lopend onderzoek en  
aanvullende gegevens***

De aanvrager geeft dat er een prospectieve patiëntenregistratie gestart zal worden dat gebruikt kan worden om de bepaling

van de doelmatigheid op t=4 te ondersteunen. Op dit moment lopen er ook nog twee andere uitkomstenonderzoeken in Duitsland en Oostenrijk. Daarnaast kan de pivotal studie gebruikt worden als bron voor het model.

### **Eindconclusie**

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie onvoldoende is uitgewerkt om op t=4 een uitspraak te kunnen over de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing. Met betrekking tot het uitkomstenonderzoek zijn er nog de volgende punten van aandacht:

- Nauwgezette dataverzameling van de benodigde gegevens
- Het includeren van genoeg patiënten om Nederlandse utiliteiten voor alle gezondheidstoestanden te berekenen en voor voldoende power voor de statistische analyses.

## **1. Inleiding**

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen brengt het CVZ advies uit. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van het geneesmiddel, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek en de Leidraad Uitkomstenonderzoek<sup>1,2,3,4</sup>

De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de kosteneffectiviteit (doelmatigheid) van een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Uitgangspunt hierbij is de patiëntenpopulatie waarvoor een geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor de CFH een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Op basis van de resultaten van het beschreven uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 4 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om de plaats van dit specialistische geneesmiddel in het pakket te herevalueren.

In dit rapport wordt de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven van catumaxomab (Removab®) bij de behandeling van maligne ascites. 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 catumaxomab. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het doel van de doelmatigheidsindicatie is om eerste schatting te maken van de incrementele kosteneffectiviteit van catumaxomab en tevens 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 catumaxomab bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in catumaxomab 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 catumaxomab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

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

- Onderzoeksvraag
- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoekopzet (doelmatigheidsindicatie): patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model

- Uitkomstenonderzoek: opzet, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, aanvullende gegevens, incrementele kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk.
- 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 onderzoeksvorstel.

## 2. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van catumaxomab bij volwassen patiënten met maligne ascites in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in catumaxomab 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 catumaxomab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

De CFH heeft catumaxomab beoordeeld voor de behandeling van maligne ascites bij patiënten met EpCAM-positieve carcinomen voor wie standaardtherapie, zijnde chemotherapie, niet beschikbaar of niet langer haalbaar is. 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 catumaxomab 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 als eerste primair doel een bepaling van de doelmatigheid van catumaxomab op  $t=0$  maar is daarnaast ook 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 catumaxomab in vergelijking tot de huidige behandeling in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft voor de doelmatigheidsindicatie gebruik gemaakt van een Markov model met drie gezondheidstoestanden. Het model is gebaseerd op de trial van catumaxomab bij volwassen patiënten met maligne ascites met EpCAM-positieve carcinomen voor wie chemotherapie niet beschikbaar of langer haalbaar is. Het model is ontwikkeld om de doelmatigheid van catumaxomab te bepalen in patiënten met maligne ascites.

Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek, op basis waarvan een uitspraak over de doelmatigheid alsmede de doeltreffende toepassing mogelijk zou kunnen zijn, is uitgewerkt. De fabrikant zal een prospectieve patiëntenregistratie voor de behandeling van maligne ascites met in totaal 90 patiënten opzetten in Nederland. Er zal daarbij gestreefd worden naar deelname van 10 centra in een representatieve mix van perifere centra, academische centra en gespecialiseerde kankerklinieken. Daarnaast zal er een retrospectief statusonderzoek worden gedaan met gegevens van 50 patiënten over overleving en aantal, frequentie en tijd tussen puncties.

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie beschreven. Het voorgestelde uitkomstenonderzoek is uitgewerkt. De CFH heeft echter zijn twijfels over het voorgestelde aantal patiënten in de prospectieve patiëntenregistratie. In de patiëntenregistratie zullen 90 patiënten worden verdeeld over drie groepen. De CFH vindt dit een relatief kleine populatie voor het uitkomstenonderzoek waardoor niet veel extra gegevens zullen worden verzameld.

## 3. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van catumaxomab uitgevoerd op 12 december 2011 in de database PubMed. Zoektermen betroffen:

(cost OR costs OR cost-effectiveness) AND (Netherlands OR Dutch) AND malignant ascites. De zoekstrategie leverde geen relevante publicaties over kosten-effectiviteitsonderzoek bij maligne ascites op. Het CVZ heeft op 15 oktober 2012 met de vergelijkbare zoektermen in deze databases gezocht en geen additionele referenties gevonden.

Discussie: Het CVZ heeft ook op de websites van NICE, SMC (Scottish Medicines Consortium) en Cochrane Collaboration gezocht naar relevante informatie over catumaxomab bij maligne ascites. Op deze websites is geen aanvullende informatie beschikbaar. Bij SMC is het dossier nog niet ingediend en ook bij NICE is het dossier nog niet behandeld.

Conclusie: De CFH adviseert voor de beoordeling van de doelmatigheid na ten hoogste vier jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en aan te vullen met (eventuele) publicaties van de NICE, SMC en andere relevante Europese beoordelingsinstanties.

## 4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor catumaxomab ingediend. De doelmatigheidsindicatie zoals berekend met behulp van een Markov model is gebaseerd op data uit de trial. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het  $t=0$  model zijn beschreven in de aanvraag.

### 4.a. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die gebruikt wordt voor de doelmatigheidsindicatie betreft volwassen patiënten met maligne ascites met EpCAM-positieve carcinomen voor wie chemotherapie niet beschikbaar of langer haalbaar is. Maligne ascites treedt op bij verschillende vormen van kanker, maar het komt het meest voor bij ovariumcarcinoom waarvan 35% tot 60% van de patiënten maligne ascites ontwikkelt.<sup>5,6</sup> In de trial is er onderscheid gemaakt tussen de groep met ovarium carcinoom (50% van de patiënten) en de groep met non-ovarium carcinoom (50% van de patiënten). De groep met non-ovarium carcinoom bestaat uit patiënten met maagcarcinoom, mammacarcinoom, pancreascarcinoom en andere vormen van carcinoom. In het Markov model voor de doelmatigheidsindicatie wordt er gekeken naar de gepoolde data van beide groepen.

### 4.b. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat er op dit moment geen actieve behandeling is voor patiënten met maligne ascites. De huidige behandeling bestaat uit het doen van ontlastende puncties. De vergelijking bestaat hierdoor uit 'ontlastende puncties en catumaxomab' met 'alleen ontlastende puncties'.

### 4.c. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

De primaire uitkomsten die in het model zijn gebruikt zijn gewonnen levensjaren en kwaliteit van leven. Op basis van deze uitkomstmaten en de kosten worden de incrementele kosten per gewonnen levensjaren (LYG) en de incrementele kosten per QALY berekend.

#### *Effectiviteit*

De voor het model gebruikte klinische effectparameters zijn afkomstig uit de studie van Heiss et al.<sup>7</sup> Dit zijn tijd tot volgende punctie (time between punctures, TBP), mediane tijd tot eerste punctie (median time to first puncture, TTFP) en mediane algehele overleving (median overall survival, OS). Gewonnen levensjaren worden berekend op basis van deze effectparameters.

#### *Utiliteiten*

De utiliteiten per cyclus worden berekend op basis van twee soorten utiliteiten, zijnde de utiliteit van de initiële behandeling en de utiliteit die overeenkomt met elke volgende behandeling. De utiliteiten van de eerste behandeling zijn vastgesteld met behulp van de baseline utiliteiten bepaald bij de screening voor de trial. De maandelijkse utiliteiten geven de utiliteiten weer tijdens de daaropvolgende cyclus. Deze utiliteiten zijn afhankelijk van de utiliteit op baseline, utiliteiten die samenhangen met het wel of niet hebben van een punctie, mediane tijd tot eerste punctie, tijd tot volgende punctie en het aantal dagen rondom punctie die de kwaliteit van leven beïnvloeden.

De utiliteit op baseline is vastgesteld op 0,493 voor beide behandelarmen. Een disutiliteit van 0,00 wordt toegeschreven aan 3,6 dagen rond een ontlastende punctie.<sup>8</sup> De duur van deze periode is gebaseerd op een poster van een Duitse studie en is daarom onvoldoende onderbouwd. Het is daarnaast onduidelijk of de periode van deze disutiliteit vanwege de punctie gelijk is tussen de twee groepen. Daarnaast is de utiliteit van 0,00 rondom een punctie zeer laag en is het daardoor niet duidelijk of deze disutiliteit wel reëel is. Verder is er geen disutiliteit opgenomen in het model voor de behandeling met catumaxomab, terwijl dit wel een belastende behandeling is voor de patiënt. Hierdoor is er geen eerlijke vergelijking is tussen de twee groepen. Een utiliteit van 0,538 is toegeschreven aan de andere dagen van de cyclus. Volgens de aanvrager is deze utiliteit gebaseerd op de utiliteit gemeten in de trial bij patiënten die een maand na de eerste behandeling geen nieuwe punctie hebben ondergaan. De data over de utiliteiten bij de screening en de andere dagen zijn echter niet toegevoegd aan het dossier, daarom is het onduidelijk hoe de utiliteiten zijn berekend en wat de verschillen zijn tussen de screening utiliteiten en de andere utiliteiten. Daarnaast worden de utiliteiten berekend met behulp van de mediane tijd tot eerste punctie, maar dit zou de gemiddelde tijd tot eerste punctie moeten zijn.

### *Kosten*

Voor de doelmatigheidsindicatie wordt volgens de aanvrager uitgegaan van het maatschappelijk perspectief, waarbij de directe medische kosten die in de studie zijn gemeten worden meegenomen. Het gaat hierbij om de geneesmiddelenkosten, kosten van een punctie en kosten van de behandeling van complicaties van een punctie en bijwerkingen van catumaxomab. De indirecte niet-medische kosten worden niet meegenomen. De aanvrager motiveert dit met de volgende argumenten:

- indirecte kosten als gevolg van arbeidsverzuim zijn niet relevant in de betreffende patiëntenpopulatie volgens het Delphi panel;
- mediane leeftijd in het ovariumcohort was 59 en 57 in respectievelijk de catumaxomab en alleen punctie groep
- als er al indirecte kosten zouden zijn, zouden deze door het gebruik van de in Nederland aanbevolen frictiekosten methode nog verder verlaagd worden.

De meting van de kosten is gedaan op basis van het doseringsschema van catumaxomab en het aantal puncties zoals gemeten in de trial. Daarnaast wordt voor de behandeling met catumaxomab drie keer de kosten van de dagbehandeling van € 251 meegenomen. De zorgconsumptie naar aanleiding van de behandeling van complicaties en bijwerkingen zijn geschat op basis van een Delphi panel (vragenlijstonderzoek onder 2 gynaecologisch en 4 medisch oncologen in Nederland). Daarnaast zijn de reiskosten van de patiënten van en naar het ziekenhuis meegenomen.

De waardering van de kosten is gedaan op de basis van de NZa tarieflijst, [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) en de Handleiding voor kostenonderzoek<sup>4</sup>.

Discussie: De berekening van de verschillende utiliteiten is onduidelijk, omdat de gebruikte data om de utiliteiten te berekenen niet toegevoegd zijn aan het dossier. Het is daarnaast onduidelijk met hoe de utiliteiten gemeten zijn. De enige utiliteit waar meer duidelijkheid over is, is de utiliteit van 0 voor de 3,6 dagen rond een punctie, waarbij de schatting van de duur van de disutiliteit afkomstig zijn uit een poster van een Duitse studie. De CFH geeft echter de voorkeur aan peer-reviewed Nederlandse data. De disutiliteit van 0,0 is door de fabrikant onderbouwd met een aantal publicaties. Voor de behandeling met catumaxomab zelf is er geen disutiliteit meegenomen in het model waardoor er geen eerlijke vergelijking is tussen de groepen. Verder wordt in de berekening van de maandelijkse utiliteiten gebruikt gemaakt van de mediane tijd tot eerste punctie, terwijl dit de gemiddelde tijd tot eerste punctie had moeten zijn.

Bij de kostenberekening wordt door de aanvrager alleen de incrementele kosten van de behandelingen meegenomen, dus alleen als er verschillen zijn tussen de behandelarmen. Hierom zijn bij de behandeling met catumaxomab drie keer de kosten van dagbehandeling meegenomen in plaats van de vier keer dat de patiënten naar de dagbehandeling komen. Dit omdat de eerste behandeling met catumaxomab samenvalt met de eerste ontlastende punctie in de controlegroep. De CFH is van mening dat alle kosten van beide behandelarmen dienen te worden meegenomen in de analyse in plaats van alleen de incrementele kosten.



#### **4.d. Tijdshorizon**

De analyseperiode van de modelstudie is of twee jaar wat volgens de aanvrager in deze patiëntenpopulatie gelijk is aan levenslang. Dit is gebaseerd op de mediane overall survival die tussen de 68 dagen of 2,27 maanden (controlegroep) en 72 dagen of 2,40 maanden (behandeling met catumaxomab) ligt. Dit is gebaseerd op de studies waaruit blijkt dat binnen twee jaar het merendeel van de patiënten is overleden (99.9% van de patiënten in zowel de controlegroep als de patiënten die met catumaxomab behandeld werden).

#### **4.e. Model**

##### Soort model en modelstructuur

Het betreft een Markov model met drie gezondheidstoestanden waarin catumaxomab + ontlastende puncties wordt vergeleken met alleen ontlastende puncties. Het model is geprogrammeerd in Microsoft Excel.

##### Gezondheidstoestanden

De gezondheidstoestanden zijn 're-accumulation of ascites (na initiële punctie)', 'no re-accumulation of ascites (na eerste punctie)' en 'death'.

##### Overgangskansen

Het model gebruikt de survival data uit de trial. De mediane tijd tot eerste punctie (time-to-first-puncture, TTFP) is ook gebaseerd op de data uit deze trial. De mediane survival data zijn gebruikt om overgangskansen tussen de verschillende gezondheidstoestanden voor de twee behandelarmen te berekenen. De mediane tijd tot eerste punctie data zijn gebruikt om de utiliteiten te berekenen.

##### Cyclusduur en tijdshorizon

De lengte van de cyclus is een maand en de tijdshorizon is 2 jaar wat in deze populatie gelijk is aan levenslang.

##### Invoergegevens

- Effecten: mediane tijd tot eerste punctie en algehele overleving.
- Utiliteiten: utiliteit eerste behandeling uit screening voor trial, utiliteit voor 3,6 dagen rond een punctie uit een Duitse studie, utiliteit andere dagen uit trial.
- Kosten: geneesmiddelenkosten (catumaxomab en andere geneesmiddelen zoals paracetamol en antibiotica) management kosten (consulten, verrichtingen en ziekenhuisopname) en reiskosten.

##### Cohortgrootte en moment van instroom in model

De doelmatigheidsanalyse is uitgevoerd bij patiënten met maligne ascites met EpCAM-positieve carcinomen. De patiënten stromen het model in als de patiënt in aanmerking komt voor behandeling met catumaxomab volgens de geregistreerde indicatie.

##### Aannames

- de kosten van het behandelen van de bijwerkingen en complicaties van puncties duren niet langer dan een cyclus in het model. Volgens de aanvrager is dit een conservatieve aanname.
- kosten van behandeling van complicaties van punctie en bijwerkingen catumaxomab worden meegenomen in de analyses, maar de disutiliteiten niet wegens gebrek aan data
- indirecte kosten als gevolg van arbeidsverzuim worden niet in het model meegenomen. Volgens de aanvrager vond de Delphi panel deze kosten niet relevant in de betreffende patiëntenpopulatie.
- de tijd tussen de puncties (TBP) in elke arm is gelijk aan de mediane TTFP in die arm

##### Validatie van het model voor Nederland

De aanvrager geeft aan dat met behulp van twee Nederlandse medisch-oncologen is gekeken naar de validiteit van het structuur van het model, de beschrijving van de studiepopulatie en de vergelijkende behandeling. Data over zorggebruik is verzameld met behulp van een Delphi panel bestaande uit zes medisch specialisten (vier medisch-oncologen en twee gynaecologisch-oncologen).

### Gevoeligheidsanalyses

Verscheidene gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd:

#### *Univariate gevoeligheidsanalyse:*

- discounting van kosten en effecten
- kosten van behandeling van complicaties van punctie en bijwerkingen catumaxomab
- tijd tot eerste punctie (TTFP)
- tijd tussen puncties (TBP), wordt gebruikt om utiliteiten te bepalen voor elke cyclus
- duur van hospitalisatie
- baseline utiliteit voor dagen zonder punctie
- kosten van punctie

#### *Probabilistische gevoeligheidsanalyse:*

- kosten van initiële punctie
- mediane algehele overleving in de punctie-arm
- mediane algehele overleving in de catumaxomab-arm
- mediane 'time-to-first-puncture' in de punctie-arm
- mediane 'time-to-first-puncture' in de catumaxomab-arm
- mediane 'time-between-punctures' in de punctie-arm
- mediane 'time-between-punctures' in de catumaxomab-arm
- gemiddelde verblijfsduur voor een punctie

Hierbij hebben alle variabelen een triangulaire verdeling. Deze verdeling is niet gebruikelijk en zeker niet voor al deze variabelen. De aanvrager heeft echter niet aangegeven waarom voor deze verdeling is gekozen. De aanvrager geeft wel aan dat alleen relevante parameters met een bepaalde mate van onzekerheid zijn meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. De hoge en lage waarden die gebruikt zijn in de PSA zijn over het algemeen die van de hoge en lage waarden van de 95% betrouwbaarheidsinterval. Echter voor de kosten van de initiële punctie zijn deze gevarieerd met +/- 20% van de oorspronkelijke waarde en voor de gemiddelde verblijfsduur voor een punctie is er gekozen voor 0 dagen als lage waarde en de mediane time-between-punctures voor de hoogste waarden.

Discussie: De CFH is van mening dat er nog een aantal onduidelijkheden zijn in de beschrijving van het model en het model zelf.

- De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses staan beschreven in het technisch dossier en niet zoals gewenst in de vraagstelling doelmatigheid. Daarnaast zijn de univariate gevoeligheidsanalyses met betrekking tot 'discounting' en 'kosten van behandeling van complicaties van punctie en bijwerkingen catumaxomab' niet te reproduceren in het bijgeleverde model.
- Alle meegenomen parameters in de probabilistische gevoeligheidsanalyse hebben een triangulaire verdeling. Dit is een ongebruikelijke verdeling en de aanvrager heeft verder geen motivering gegeven voor de keuze van deze verdeling.

#### **4.f. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar**

De kosten-utiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosten-effectiviteitsratio van €473.877 per gewonnen QALY. De behandeling met catumaxomab kost in totaal gemiddeld €15.068 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename in QALY van 0,146 over de gehele analyseperiode. De ontlastende puncties kosten in totaal gemiddeld €5.206 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de QALY van 0,125 over de gehele analyseperiode.

**Tabel 1: Base case resultaten kosten-effectiviteitsanalyse**

	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 1,5%	Disconteringsvoet 1,5%
	Totale kosten	QALY	LYG
Catumaxomab + ontlastende puncties	15.068	0,146	0,28
Ontlastende puncties	5.206	0,125	0,28
<b>Incrementeel</b>	<b>9.862</b>	<b>0,021</b>	<b>0,28</b>

#### **4.g. Kritische parameters op basis t=0 model**

De aanvrager geeft aan dat de univariate gevoeligheidsanalyses in het t=0 model laten zien dat de meest kritische parameters de 'tijd tussen puncties' (TBP) en 'baseline utiliteit voor punctie' zijn. De behandelkosten van de verschillende fasen van de behandeling hebben een geringe invloed op

de doelmatigheid. Het t=0 model is ook gevoelig voor spreiding in de utiliteiten van de verschillende gezondheidstoestanden. Echter de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse worden alleen gerapporteerd in het technisch dossier en zijn niet te controleren in het model. In het uitkomstenonderzoek zullen klinische gegevens (overleving, aantal, frequentie en tijd tussen puncties), gegevens over medische consumptie en behandelkosten en gegevens over kwaliteit van leven worden verzameld.

**Conclusie:** De CFH is van mening dat de doelmatigheidsindicatie vooralsnog onvoldoende is uitgewerkt. Belangrijkste argumenten hiervoor zijn:

- Bij de berekening van de kosten van behandeling met catumaxomab worden driemaal in plaats van vier keer de kosten van dagbehandeling meegenomen. De aanvrager geeft aan dat ze alleen de incrementele kosten meenemen. De kosten van dagbehandeling bij de eerste behandeling met catumaxomab zijn hetzelfde als bij de eerste ontlastende punctie en zijn daarom niet meegenomen.
- De resultaten van twee van de univariate gevoeligheidsanalyses zijn niet te reproduceren in het model. Het gaat hierbij om de gevoeligheidsanalyses met betrekking tot 'discounting' en de 'kosten van behandeling van complicaties van punctie en bijwerkingen catumaxomab'. Hierdoor is het niet mogelijk om de uitgevoerde univariate gevoeligheidsanalyses te controleren.
- Voor het berekenen van de maandelijkske utiliteiten is er gebruikt gemaakt van de mediane tijd tot eerste punctie. Voor het berekenen van de utiliteit zal gebruik gemaakt moeten worden van de gemiddelde tijd tot eerste punctie.
- De duur van 3,6 dagen voor de disutiliteit van 0,0 voor een ontlastende punctie is onvoldoende onderbouwd.
- Voor de behandeling met catumaxomab is geen disutiliteit meegenomen in het model. Alleen een disutiliteit voor de ontlastende puncties is meegenomen in beide armen. Dit zorgt voor een oneerlijke vergelijking tussen de groepen.
- De CFH heeft onvoldoende inzicht in het gebruikte model om de een aantal redenen:
  - o Het is op dit moment nog onduidelijk hoe de utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden zijn berekend in het model. Dit is mede omdat de literatuur over de gebruikte utiliteiten maar voor een beperkt deel is opgenomen in het dossier. Hierdoor is het niet mogelijk om de berekening te controleren.

## 5. Uitkomstenonderzoek

### 5.a. Opzet uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft het uitkomstenonderzoek met de door de fabrikant geïnitieerde prospectieve patiëntenregistratie en het retrospectieve cohort om de incrementele kosteneffectiviteit van catumaxomab en de doeltreffende toepassing van catumaxomab in de dagelijkse Nederlandse praktijk te kunnen vaststellen op t=4.

De fabrikant zal een prospectieve patiëntenregistratie voor de behandeling van maligne ascites met totaal 90 patiënten opzetten in Nederland. Deze 90 patiënten worden onderverdeeld in drie groepen. In de eerste groep van 30 patiënten met maligne ascites ten gevolge van ovariumcarcinoom die behandeld worden met catumaxomab. In de tweede groep van 30 patiënten met maligne ascites als gevolg van niet-ovariumcarcinoom die behandeld worden met catumaxomab. In de derde en laatste groep van 30 patiënten met maligne ascites die niet behandeld worden met catumaxomab.

Daarnaast zal er voor 50 patiënten een retrospectief statusonderzoek worden gedaan waarin wordt gekeken naar gegevens over overleving en aantal, frequentie en tijd tussen puncties om een extra controlegroep te hebben voor de effectiviteit. De retrospectieve patiënten zullen daarnaast ook het uitgangspunt vormen voor de behandeling van maligne ascites voordat catumaxomab als behandeloptie beschikbaar was.

De fabrikant geeft aan dat 10 centra (6 academische en 4 klinische ziekenhuizen) hebben toegezegd om patiënten te zullen includeren in het uitkomstenonderzoek. Daarnaast is er een back-up van in totaal 6 ziekenhuizen beschikbaar. Daarnaast hebben in totaal 8 medisch specialisten input gegeven over de opzet van het uitkomstenonderzoek. Twee daarvan hebben toegezegd om als onderzoeksleider en plaatsvervangend onderzoeksleider te willen optreden.

Patiënten zullen gedurende een periode van 2 jaar geïncludeerd worden met een totale studieduur van 30 maanden. De prospectieve follow-up van alle patiënten is minimaal 6 maanden na inclusie: tot overlijden, intrekken van consent, loss to follow-up of einde van de studie.

### **5.b. Patiëntenpopulatie**

De patiëntenpopulatie in het uitkomstenonderzoek bestaat uit patiënten met maligne ascites met EpCAM-positieve carcinomen. Patiënten kunnen deelnemen aan de studie als ze voldoen aan de voorwaarden die gesteld zijn voor behandeling met catumaxomab. In totaal zullen 90 patiënten worden geïncludeerd in de prospectieve patiëntenregistratie en 50 patiënten in het retrospectieve cohort.

#### Inclusie criteria:

- Histologisch bevestigde diagnose kanker
- EpCAM-positieve tumor cellen in ascites
- Symptomatische maligne ascites welke behandeling met ontlastende puncties vereist
- Karnofsky index  $\geq$  60
- Levensverwachting > 8 weken
- Minstens 1 ascites punctie binnen 5 weken voor punctie op moment van screening
- Chemotherapie refractair/resistent of indien standaard chemotherapie niet meer mogelijk

#### Exclusie criteria:

- Acute chronische infecties
- Behandeling met onderzoeksmedicatie, chemotherapie of radiotherapie binnen 28 dagen voor de eerste infusie
- Eerdere behandeling met muis- of rat- monoclonaal antilichaam
- Bekend met of vermoeden van overgevoeligheid voor catumaxomab of vergelijkende antilichamen
- Inadequate nierfunctie (creatine > 1.5x ULN)
- Inadequate leverfunctie (AST, ALT, GGT > 5 ULN, bilirubine > 1.5 ULN)
- Bloedplaatjes <80.000 cellen/mm<sup>3</sup>; absolute neutrofielen telling (ANC) <1.500 cellen mm<sup>3</sup>
- BMI <17
- Patiënten met gereduceerde voedingsstatus, hoofdzakelijk afhankelijk van parenteraal voeding (>50% van de energie opname)
- Patiënten met maag of darmsonde voeding bij de start van de studie
- Patiënten met ileus binnen 30 dagen voor start van de studie
- Patiënten met andere ernstige aandoeningen waarbij deelname in de studie onnodig risico inhoudt
- Patiënten met bekende hersenmetastasen
- Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die gedurende de studie en tot 3 maanden na de laatste infusie geen effectieve anticonceptie gebruiken
- Myocard infarct in medische geschiedenis
- Tekenen en symptomen van relevante cardiovasculaire ziekte, congestief hartfalen of hartritmestoornissen (NYHA klasse > II)
- Patiënten met een obstructie van de poortader of trombose van de poortader gediagnosticeerd bij screening met CT
- Onvoldoende respiratoire functie

#### Screeningscriteria retrospectief cohort:

- Maligne ascites ten gevolge van een EpCAM-positief carcinoom
- Geen leverbeschadiging of poortader trombose/obstructie
- ontlastende puncties zijn uitgevoerd met een reguliere of permanente katheter
- minimaal 6 weken follow-up data na de eerste punctie beschikbaar, onafhankelijk van de overlevingsstatus van de patiënt
- datum van eerste diagnose met maligne ascites moet bekend zijn

#### Onderbouwing aantal patiënten

Voor Nederland is berekend dat jaarlijks 722 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met catumaxomab. Op basis hiervan lijkt het insluiten van in totaal 90 patiënten voor de prospectieve patiëntenregistratie in een periode van 2 jaar reëel. De aanvrager geeft daarnaast aan

dat het daarbij wel van belang om aan het begin van de studie zoveel mogelijk patiënten te includeren zodat er na 4 jaar genoeg lange termijn data beschikbaar is.

### **5.c. Vergelijkende behandeling**

De vergelijkende behandeling in de prospectieve patiëntenregistratie is ieder andere behandeling dan catumaxomab. Volgens de aanvrager komt dit in de praktijk overeen met geen extra behandeling bovenop de ontlastende punctie. Dit komt overeen met de vergelijkende behandeling in het Markov model op t=0.

### **5.d. Gegevens uitkomstenonderzoek**

De aanvrager geeft aan dat de volgende gegevens verzameld zullen worden bij de prospectieve patiëntenregistratie.

#### *Patiëntenkenmerken*

Gedurende de screening en baseline zullen de volgende gegevens worden verzameld:

- demografische gegevens;
- medische geschiedenis: onderliggende maligniteit, maligne ascites en overige

Gedurende behandelperiode zullen gegevens worden verzameld over:

- eerste, tweede, derde en vierde dosis catumaxomab: onder andere duur van de infusie, duur van verblijf in het ziekenhuis, complicaties
- elke punctie: waaronder duur van de behandeling, locatie waar de punctie plaatsvindt, complicaties

Gegevens over bijwerkingen zal worden verzameld door middel van de rapportage van bijwerkingen in de dagelijkse praktijk. Veiligheid zal worden bepaald aan de hand van gewicht, lengte, vitale functies, evaluatie van labwaarden, Karnofsky index en de gerapporteerde bijwerkingen.

#### *Klinische gegevens*

- tijd tot eerste ontlastende punctie
  - o groep 1 en groep 2: eerste ontlastende punctie gemeten vanaf einde catumaxomab behandeling
  - o groep 3: eerste ontlastende punctie gemeten vanaf baseline punctie bij start van deelname aan de studie
- tijd tot eerstvolgende ontlastende punctie
- overall survival: tijd vanaf baseline tot overlijden
- aantal puncties tot overlijden of totaal aantal puncties gedurende de studie

#### *Kwaliteit van leven*

Patiënten worden gevraagd om de European Quality of Life -5 Dimension (EQ-5D) vragenlijst in te vullen bij elke punctie.

#### *Kostengegevens*

De volgende kosten zullen worden verzameld:

- geneesmiddelkosten (catumaxomab, pre-medicatie en co-medicatie);
- kosten van puncties (aantal puncties en duur van de punctie);
- duur van het verblijf in het ziekenhuis
- type katheter voor iedere punctie en drains;
- routine procedures met betrekking tot management van de behandeling van maligne ascites
- kosten van behandeling van complicaties, complicaties van punctie en bijwerkingen catumaxomab
- locatie waar punctie en behandeling met catumaxomab wordt uitgevoerd (e.g. ziekenhuis of hospice)
- duur van eventuele bijkomende hospitalisaties
- reiskosten

#### *Patiëntkenmerken en klinische gegevens retrospectieve cohort*

De status van patiënten die voldoen aan de eerder vermelde screeningscriteria zal worden bekeken. De benodigde gegevens worden uit de status verzameld voor de gegevensverzameling.

In dit onderzoek zullen zowel elektronische case report forms (CRFs) als papieren CRFs worden gebruikt voor het verzamelen van baseline en interval data.

### ***5.e. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk***

De incrementele kosteneffectiviteit van catumaxomab zal berekend worden op basis van het t=0 model voorzien van nieuwe gegevens. De kosten zullen alleen met data van de Nederlandse patiëntenpopulatie berekend worden. Klinische en kwaliteit van leven gegevens zullen in principe ook uit de Nederlandse studiepoulatie betrokken worden. Voor deze uitkomsten zal indien nodig ook de gepoolde gegevens uit de trial worden gebruikt.

Discussie: De aanvrager geeft aan dat er een prospectieve patiëntenregistratie met in totaal 90 patiënten verdeeld over drie groepen zal worden uitgevoerd. Daarnaast zal voor 50 patiënten een retrospectief statusonderzoek worden gedaan. De CFH vraagt zich af of de totale studiepoulatie groot genoeg zal zijn om met deze nieuwe gegevens de doelmatigheid van catumaxomab in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

### ***5.f. De doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk***

Volgens de aanvrager kan op basis van de resultaten uit de prospectieve patiëntenregistratie en het retrospectieve cohort een uitspraak worden gedaan over de doeltreffende toepassing van catumaxomab in de dagelijkse praktijk. De aanvrager geeft verder aan dat de kostengegevens alleen uit de Nederlandse studiepoulatie zullen worden betrokken. Klinische en kwaliteit van leven gegevens zullen in principe ook uit de Nederlandse studiepoulatie betrokken worden, maar volgens de aanvrager is het ook mogelijk om de gepoolde gegevens te gebruiken. Echter de kwaliteit van leven gegevens zullen ook in de Nederlandse populatie moeten worden bepaald.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de huidige opzet van het uitkomstenonderzoek onvoldoende is. De volgende punten behoeven echter aandacht:

- De CFH vindt het van belang dat de aanvrager voldoende utiliteiten verzamelt voor alle gezondheidstoestanden in de Nederlandse setting.
- In de beschrijving is nog niet duidelijk welke patiëntenkenmerken en klinische gegevens zullen worden verzameld met behulp van de statussen van de patiënten in het retrospectieve cohort.

## **6. Uitvoerbaarheid**

De prospectieve patiëntenregistratie is in principe uitvoerbaar en het aantal benodigde patiënten van in totaal 90 patiënten op een geschat aantal van 722 patiënten per jaar is realistisch. Dit prospectieve onderzoek hangt echter nauw samen met de participatie van de behandelcentra. De uitvoerbaarheid van het retrospectieve statusonderzoek hangt samen met de mogelijkheid om genoeg patiënten te vinden die voldoen aan de inclusiecriteria.

Conclusie: De uitvoerbaarheid hangt nauw samen met het verloop van de gegevensverzameling. Er is verder nog onduidelijkheid over welke centra gaan meewerken met de prospectieve patiëntenregistratie. Hierdoor is het nog niet duidelijk of de uiteindelijk deelnemende centra representatief zijn voor de Nederlandse klinische praktijk.

## **7. Knelpunten en randvoorwaarden**

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Deelname van voldoende behandelcentra en de nauwgezetheid van dataverzameling binnen deze centra
- Representativiteit van de centra op gebied van diagnostiek, patiëntkarakteristieken en behandelpatroon
- Compleetheid van de verzamelde gegevens
- Onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties die behandeld worden met catumaxomab en 'alleen puncties' (selectiebias)

- Voldoende patiënten die niet worden behandeld met catumaxomab: omdat catumaxomab op dit moment de enige behandeling is met een bewezen klinisch effect lijkt het niet ethisch om patiënten alleen met punctie te behandelen
- Voldoende patiënten voor statistische analyses
- Dynamiek in klinisch handelen door introductie van nieuwe behandelingen, wijzigingen in richtlijnen of financiering van de behandeling

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten en voegt hieraan toe

- Deelname van de beroepsgroep aan het uitkomstenonderzoek waarbij het van belang is om een representatieve mix te krijgen van de Nederlandse klinische praktijk.
- Voldoende patiënten voor het berekenen van Nederlandse utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft aan dat er in Nederland op dit moment geen ander uitkomstenonderzoek of klinisch onderzoek plaats vindt voor catumaxomab of andere behandelingen bij patiënten met maligne ascites. In andere Europese landen lopen momentaal twee uitkomstenonderzoeken met catumaxomab:

- de CARMA studie is een observationele studie in Duitsland en Oostenrijk waarin de effectiviteit en veiligheid van catumaxomab voor patiënten met maligne ascites ten gevolge van EpCAM-positieve tumoren in de klinische praktijk bestudeerd wordt. Naar verwachting zullen in totaal 160 patiënten gerekruteerd worden.
- De ACT studie wordt uitgevoerd in samenwerking met de Duitse vereniging van gynaecologische oncologen (BNGO). De effectiviteit en veiligheid van catumaxomab voor extramurale patiënten met maligne ascites ten gevolge van EpCAM-positieve tumoren van gynaecologische oorsprong wordt bestudeerd in de Duitse klinische praktijk. Naar verwachting worden 50 patiënten ingesloten.

Conclusie: De CFH vindt de uitwerking van bestaand en lopend onderzoek voldoende.

## 9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor catumaxomab (Removab®) onvoldoende is uitgewerkt. Wat de doelmatigheidsindicatie betreft is er onduidelijkheid over de berekening van de utiliteiten en de data waarop deze berekening gebaseerd is.

De doelmatigheidsindicatie is onvoldoende uitgewerkt om op t=4 een uitspraak te kunnen over de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing. Met betrekking tot het uitkomstenonderzoek zijn er nog de volgende punten van aandacht:

- De deelname van de beroepsgroep en voldoende behandelcentra die een representatieve mix geven van de Nederlandse klinische praktijk
- Nauwgezette dataverzameling van de benodigde gegevens
- Het includeren van genoeg patiënten om Nederlandse utiliteiten voor alle gezondheidstoestanden te berekenen en voor voldoende power voor de statistische analyses.

## 10. Literatuur

<sup>1</sup> Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 2006;

<sup>2</sup> Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 2006;06/241:

<sup>3</sup> Leidraad voor Uitkomstenonderzoek. ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. 2008.

<sup>4</sup> Handleiding voor kostenonderzoek. 2010

<sup>5</sup> Ayantunde A, Parsons S. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Annals of Oncology*. 2007; 18: 945-949.

<sup>6</sup> Vereniging Integrale Kankercentra. Landelijke richtlijn ascites, versie 2.0. 2010. via <http://www.oncoline.eu/ascites>.

<sup>7</sup> Heiss M, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik O, Ivanchenko V, Dudnichenko A, Aleknaviciene B et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant acites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial. *International Journal of Cancer*. 2010; 127: 2209-2221.

<sup>8</sup> Ehlken B, Berger M, Krämer M, Kettner E, Lordick F. Clinical and economic aspects of the management of patients with malignant ascites – results of a pilot study. Poster presented at ISPOR, Athene 9-11 november 2008; PCN60.

---



## **Kostenprognose van catumaxomab (*Removab®*) 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 catumaxomab (*Removab®*) voor de intraperitoneale behandeling van maligne ascites. 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. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kostencriterium van €2,5 miljoen per jaar zal halen. Verdere beoordeling van het CVZ van dit geneesmiddel is pas aan de orde indien aan dit kostencriterium voldaan wordt.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel 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*

Catumaxomab (*Removab®*) is geregistreerd voor intraperitoneale behandeling van maligne ascites bij patiënten met EpCAM<sup>1</sup>-positieve carcinomen voor wie standaardtherapie niet beschikbaar of niet langer haalbaar is. Met standaardtherapie wordt hierbij chemotherapie voor de onderliggende maligniteit bedoeld.

#### *2.2 Aantal patiënten*

Maligne ascites treedt op bij verscheidene vormen van kanker en wordt het meest geïdentificeerd bij Non-Hodgkin lymfoom, ovarium-, maag-, colorectaal-, mamma-, long-, en pancreascarcinoom. Van alle patiënten die maligne ascites ontwikkelen ongeveer 75%-80% een van deze primaire vormen van kanker.<sup>1</sup> Het percentage patiënten dat maligne ascites ontwikkelt, is het hoogst bij ovariumcarcinoom (36,7%), pancreascarcinoom (21%) en maagcarcinoom (18,3%). Bij de berekening van het potentieel aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met catumaxomab is de aanvrager uitgegaan van de vijf meest voorkomende tumoren bij maligne ascites. Hierbij is CVZ uitgegaan van Nederlandse epidemiologische cijfers uit 2011 en het percentage hiervan dat maligne ascites zal ontwikkelen.<sup>2</sup> Meer dan 95% van deze tumoren is positief voor het EpCAM antigeen en verwacht wordt dat ongeveer 95% van de patiënten zal worden behandeld voor maligne ascites.

Patiënten die na een eerstelijns behandeling terugkerende ascites hebben, komen in aanmerking voor behandeling met catumaxomab. Dit betreft ongeveer 75% van de patiënten met ovariumcarcinoom als primaire tumor en ongeveer 70% van de patiënten met carcinomen van overige origine.<sup>3</sup> Verder wordt geschat dat bij 56% van de gevallen met ovariumcarcinoom en ongeveer 50% van de patiënten met carcinomen van overige origine géén contra-indicaties zullen

---

<sup>1</sup> EpCAM staat voor: epidermal cell adhesion molecule, een veel gebruikt doelwit voor immunotherapie bij een aantal oncologische indicaties, waaronder in ieder geval colorectaalcarcinoom

bestaan. Contra-indicaties kunnen bestaan uit een lage performance status ((Karnofsky index  $\leq 60\%$ )<sup>4,5</sup>, ascites veroorzaakt door levermetastasen<sup>6,7</sup>, of intestinale obstructies<sup>8,9</sup>).

De doorberekening van deze factoren wordt gegeven in tabel 1. Het totaal aantal patiënten dat in Nederland in aanmerking zal komen voor behandeling met *catumaxomab* is berekend op 722.

Tabel 1. *Schatting totaal aantal potentiële patiënten voor behandeling met catumaxomab*

Type kanker	Ovarium	Maag	Pancreas	Borst	Colorectaal	Totaal
# patiënten in Nederland <sup>2</sup>	1.400	1.449	2.179	13.351	12.755	<b>31.134</b>
Maligne ascites (%)	514 (36.7%)	265 (18.3%)	458 (21%)	401(3%)	472 (3,7%)	<b>2.110</b>
EpCam positief (%)	499 (97%)	258 (97%)	439 (96%)	381 (95%)	471 (99,7%)	<b>2.048</b>
Behandeld voor maligne ascites (95%)	474	246	417	362	447	<b>1.946</b>
Terugkerende ascites	356 (75%)	172 (70%)	292 (70%)	253 (70%)	313 (70%)	<b>1.386</b>
Geen contra-indicaties	207 (56%)	86 (50%)	146 (50%)	127 (50%)	156 (50%)	<b>722</b>
<b>Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor catumaxomab (Removab®): 722</b>						

### 2.3 Dosering en duur van de behandeling

#### Dosering.

*Catumaxomab* is beschikbaar als voorgevulde injectiespuit in twee verschillende doseringen, beiden in een concentratie van 100 µg/ml. Het gaat daarbij om een spuit van 0,1 ml (=10 µg) en een spuit van 0,5 ml (=50 µg). *Catumaxomab* wordt toegediend als intraperitoneale infusie met constante snelheid in een vast doseringsschema van 4 dosis over 10 dagen. Tussen de doseringen moet een interval van minimaal 2 dagen in acht worden genomen en in het geval van bijwerkingen kan de interval tussen de infusiedagen worden verlengd. In tabel 2 staat een overzicht van het doseringsschema weergegeven.

Tabel 2: *Doseringsschema toediening intraperitoneale infusies catumaxomab (Removab®)*

Schema	Dosering <i>catumaxomab</i>	Dag
1 <sup>e</sup> dosis	10 µg	0
2 <sup>e</sup> dosis	20 µg	3
3 <sup>e</sup> dosis	50 µg	7
4 <sup>e</sup> dosis	150 µg	10

#### Frequentie en duur van gebruik

In de berekening wordt uitgegaan van een behandelingschema a 4 dosis (10 µg, 20 µg, 50 µg en 150 µg) in 10 dagen tijd per patiënt.

### 2.4 Prijs van het geneesmiddel

De Apotheek Inkoop Prijs (A.I.P.) voor *catumaxomab (Removab)* infusievloeistof bedraagt €530,- voor een wegwerpspuit van 0,1 ml en €2572,- voor een wegwerpspuit van 0,5ml. Per patiënt zijn voor een behandelingschema 3 voorgevulde spuitjes van 10 microgram en 4 voorgevulde spuitjes van 50 microgram nodig.

De kosten per patiënt per behandelingschema bedragen daarmee 3 x €530,- en 4 x €2572,- = **€11.878,-**

De kans op off-label gebruik is zeer laag. *Catumaxomab* is de eerste therapie geïndiceerd voor deze indicatie. De doelgroep is zeer duidelijk te bepalen, omdat het alleen geschikt is voor patiënten met maligne ascites met EpCAM-positieve carcinomen. Het is daarnaast een intraperitoneale (lokale) selectieve therapie die gericht is tegen de intraperitoneale tumorcellen waardoor het niet te verwachten is dat deze nieuwe vorm van therapie zal worden gebruikt buiten de geregistreerde indicatie.

### 3. Kostenprognose

Bij de raming van de totale kosten van toepassing van catumaxomab (Removab®) zal er van worden uitgegaan dat een patiënt gemiddeld een behandelingschema geheel zal doorlopen. Daarnaast wordt er van uitgegaan dat alle 722 patiënten die voor behandeling in aanmerking komen ook daadwerkelijk met catumaxomab worden behandeld. Daardoor zullen de totale kosten per jaar ongeveer 8,6 miljoen zijn.

*Tabel 3: Schatting van de totale kosten per jaar bij toepassing van Catumaxomab bij alle patiënten die hiervoor in aanmerking komen.*

Schatting totale kosten per jaar	
Aantal patiënten in aanmerking	722
kosten (A.I.P) per behandelingschema	€11.878
Aantal behandelingschema's per patiënt	1
kosten per patiënt per jaar	€11.878
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€8.575.916</b>

### 4. Conclusies

Toepassing van catumaxomab (Removab®) voor intraperitoneale behandeling van maligne ascites bij alle patiënten met EpCAM-positieve carcinomen voor wie standaardtherapie niet beschikbaar of langer haalbaar is, zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op €8,6 miljoen per jaar. Hiermee voldoet de kostenprognose aan het kostencriterium van €2,5 miljoen en is verdere beoordeling in het kader van pakketbeheer voor specialistische geneesmiddelen aangewezen.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld.*

### 5. Referenties

- <sup>1</sup> Ayantunde A, Parsons S. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol* 2007; 18: 945-949.
- <sup>2</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) 2011. Meest voorkomende soorten kanker. Geraadpleegd september 2012 via [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)
- <sup>3</sup> Mackey JR, Venner PM. Malignant ascites: demographics, therapeutic efficacy and predictors of survival. *Can J Oncol* 1996 ; 6(2):474-80.
- <sup>4</sup> Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Dursun P, Firat P, Bozdog G, Celik NY, Yuce K. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(1):68-75.
- <sup>5</sup> Easson AM, Bezjak A, Ross S, Wright JG. The ability of existing questionnaires to measure symptom change after paracentesis for symptomatic ascites. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2348-57.
- <sup>6</sup> Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;8(5):1104-9.
- <sup>7</sup> Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88(2):358-63.
- <sup>8</sup> Fernandes JR, Seymour RJ, Suissa S. Bowel obstruction in patients with ovarian cancer: a search for prognostic factors. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(2):244-9.
- <sup>9</sup> Blair SL, Chu DZ, Schwarz RE. Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from nongynecological cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(8):632-7.