

## College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland  
T.a.v. de heer dr. P. F. Hasekamp, Algemeen Directeur  
Postbus 520  
3700 AM ZEIST

0530.2013132927

Datum 14 november 2013  
Betreft Beoordeling en duiding mifamurtide (Mepact®)

**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**

P.K. Cheung  
T +31 (0)20 797 88 10

**Onze referentie**

2013132927

Geachte heer Hasekamp,

Met deze brief informeren wij u over de conclusie dat het CVZ de beoordeling van mifamurtide (Mepact®)<sup>1</sup> heeft afgerond. Mifamurtide 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 mifamurtide (Mepact®) voor de behandeling van kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom na macroscopisch volledige chirurgische resectie, als onderdeel van de postoperatieve combinatiechemotherapie, niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Derhalve valt mifamurtide bij deze indicatie niet onder de dekking van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Omdat mifamurtide 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**

Mifamurtide is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of mifamurtide valt onder de dekking van de Zvw zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 van Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft het de vraag of mifamurtide 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 (WAR). De CFH is tot de conclusie gekomen dat mifamurtide, toegevoegd aan

---

<sup>1</sup> Deze beoordeling heeft betrekking op de geregistreerde indicatie van mifamurtide.

Conform de SPC is Mepact® geïndiceerd voor kinderen, adolescenten en jongvolwassenen voor de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom na macroscopisch volledige chirurgische resectie. Het wordt toegepast in combinatie met postoperatieve combinatiechemotherapie. Veiligheid en werkzaamheid zijn beoordeeld in onderzoeken met patiënten die bij de eerste diagnosticering tussen 2 en 30 jaar oud waren.

postoperatieve combinatiechemotherapie, een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van postoperatieve combinatiechemotherapie alleen. Het belangrijkste argument hiervoor is dat de opzet van de belangrijkste klinische studie er toe leidt dat er gerede twijfel is of de gevonden effecten aan mifamurtide zijn toe te schrijven. De helft van de onderzochte patiënten is namelijk niet behandeld met de standaard chemotherapie, deze groep heeft namelijk geen cisplatine gekregen tijdens de neoadjuvante chemotherapie. Bij de andere helft die wel behandeld is met de gebruikelijke combinatiechemotherapie leidt toevoeging van mifamurtide echter niet tot een overlevingsvoordeel maar meer bijwerkingen. Verder zijn er onzekerheden over de veiligheid op de lange termijn.

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

**Datum**  
14 november 2013

**Onze referentie**  
2013132927

De CFH heeft het standpunt van de beroepsgroep Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie bij monde van de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) ook meegenomen bij haar advisering. De cieBOM concludeert dat "vanwege meerdere essentiële methodologische tekortkomingen en onvoldoende overtuigingskracht van de gepubliceerde resultaten de Intergroup Study 0133 onvoldoende basis biedt om mifamurtide toe te voegen aan adjuvante chemotherapie bij patiënten jonger dan 30 jaar met een primair resectabel hooggradig osteosarcoom".

Het CVZ neemt het advies van de CFH over. Dit betekent dat CVZ van oordeel is dat mifamurtide bij de beoordeelde indicatie niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarom geen onderdeel is van de verzekerde dekking van 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 mifamurtide 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*

Cc: FIEG  
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (NFK)  
- Takeda Nederland B.V.

## Farmacotherapeutisch rapport mifamurtide (Mepact®) bij de indicatie 'osteosarcoom'.

**Geneesmiddel** Mepact®. Poeder voor intraveneuze infusie. Elk injectieflacon bevat 4 mg liposomaal muramyl tripeptide fosfatidylethanolamine (L-MTP-PE, mifamurtide). Na reconstitutie bevat de suspensie 0,08 mg/ml mifamurtide.

**Geregistreerde indicatie.** 'Geïndiceerd voor kinderen, adolescenten en jongvolwassenen voor de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom na macroscopisch volledige chirurgische resectie. Het wordt toegepast in combinatie met postoperatieve combinatiechemotherapie. Veiligheid en werkzaamheid zijn beoordeeld in onderzoeken met patiënten die bij de eerste diagnosticering tussen 2 en 30 jaar oud waren'.

**Dosering.** 2 mg per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak door middel van een intraveneuze infusie gedurende 1 uur toedienen. De eerste 12 weken twee keer per week, daarna 24 weken een keer per week. In totaal 48 infusies in 36 weken.

**Werkingsmechanisme.** Mifamurtide, een specifieke ligand voor de NOD2-receptor op monocytën en macrofagen, is een krachtige activator van deze afweercellen. Monocytën die in vitro met mifamurtide zijn behandeld doden tumorcellen maar laten normale cellen in tact. In proefdiermodellen leidt toediening tot remming van tumorgroei van longmetastase, huid- en leverkanker en fibrosarcoom. Het precieze werkingsmechanisme van celactivatie, immunomodulatie en tumorreductie door mifamurtide bij de mens in vivo is niet bekend.

**Bijzonderheden.** Mepact® is sinds maart 2009 door de EMA geregistreerd als weesgeneesmiddel.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Het toepassen van mifamurtide als adjuvans bij de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom is onderzocht in een direct vergelijkend onderzoek met een 2X2 factorieel opzet. Als chemotherapie werd MAP (cisplatine, doxorubicine en methotrexaat) of MAPI (cisplatine, doxorubicine, methotrexaat en ifosfamide) gebruikt, hieraan wordt mifamurtide toegevoegd. Deze klinische studie kent belangrijke methodologische beperkingen. De helft van de onderzochte patiënten is namelijk niet behandeld met de standaard chemotherapie: patiënten in de MAPI-groep hebben geen cisplatine ontvangen tijdens de neoadjuvante chemotherapie, en kregen daarnaast ook ifosfamide erbij. Bij de groep die behandeld is met de gebruikelijke combinatiechemotherapie (MAP) leidt toevoeging van mifamurtide niet tot een overlevingsvoordeel. Zowel voor de gebeurtenisvrije overleving (EFS: 63% bij de mifamurtide groep versus 64% bij de controle groep), als voor de algehele overleving (OS: 75% bij de mifamurtide groep versus 71% bij de controle groep) kan geen significant verschil in de overleving worden aangetoond.

**Ongunstige effecten.** Het toevoegen van mifamurtide aan de gebruikelijke combinatie chemotherapie leidt tot meer ongunstige effecten in vergelijking met chemotherapie alleen. In de onderzoekspopulatie staken meer patiënten de behandeling wanneer zij zijn behandeld met mifamurtide. Er zijn onzekerheden over de veiligheid op de lange termijn.

**Ervaring.** De ervaring met het weesgeneesmiddel mifamurtide is beperkt. De klinische data beperken zich tot de resultaten zoals bekend uit klinische onderzoeken.

**Toepasbaarheid.** Mifamurtide wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 2 jaar of ouder dan 30 jaar, er ontbreken hiervoor onderzoeksgegevens. Mifamurtide dient niet tegelijk te worden gebruikt met calcineurineremmers (zoals ciclosporine) of met hoge doses NSAID's. Bij patiënten met ademhalingsproblemen, neutropenie, immunologische of inflammatoire aandoeningen of cardiovasculaire aandoeningen kunnen de klachten verergeren, deze patiënten dienen daarom regelmatig te worden gemonitord.

**Gebruiksgemak.** Mifamurtide wordt als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur toegediend.

**Eindconclusie.** Bij de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerde osteosarcomen bij patiënten tussen 2 en 30 jaar heeft de toevoeging van mifamurtide aan de postoperatieve combinatiechemotherapie met cisplatine, doxorubicine en hoge dosis methotrexaat een therapeutische minderwaarde ten opzichte van cisplatine, doxorubicine en hoge dosis methotrexaat alleen. Toevoeging van mifamurtide leidt niet tot een overlevingsvoordeel maar geeft wel aanleiding tot meer bijwerkingen.

# **1. Aandoening**

## **Ontstaanswijze**

Osteosarcoom is een primaire kwaadaardige tumor van het bot, welke wordt gekarakteriseerd door vorming van onrijp botweefsel of osteoïd door de tumorcellen. Het merendeel van primaire osteosarcomen wordt aangetroffen in de lange pijpbeenderen van voornamelijk het onder- en bovenbeen (tibia en femur). De tumor ontstaat doorgaans in het metafysaire uiteinde van lange pijpbeenderen naast de groeischijf.<sup>1</sup>

Osteosarcomen ontstaan als een ontarding van een mesenchymale stamcel, die nog enige differentiatiemogelijkheden heeft tot bot-, fibreus- en kraakbeenachtige cellen. Men ziet dit in de histologie terug in de vorm van de drie belangrijkste varianten: osteoblastaire, chondroblastaire en fibroblastaire osteosarcomen.<sup>2</sup>

De exacte etiologie van osteosarcomen is onbekend. Er zijn aanwijzingen dat in specifieke gevallen van osteosarcoom de onderliggende oorzaak een virale infectie of ioniserende straling zou kunnen zijn. Ook bestaan aanwijzingen voor een genetische predispositie zoals bij patiënten met mutaties in het retinoblastoom gen, in retinoblastoom patiënten komt osteosarcoom 500 keer vaker voor dan in de algemene populatie.<sup>1,2</sup> Verder heeft 3-4% van de patiënten met osteosarcoom een mutatie in het tumorsuppressiegen p53.

## **Symptomen**

Over het algemeen zijn de eerste symptomen van primaire maligne bontumoren zoals osteosarcoom weinig specifiek. Bij osteosarcoom is een vage zeurende pijn vaak de eerste klacht. Bij presentatie is meestal ook een lokale zwelling aanwezig en soms is er sprake van bewegingsbeperking. In 5% tot 10% van de gevallen presenteert de patiënt zich met een pathologische fractuur, vaak na een geringe trauma. Een pathologische fractuur ontstaat pas bij forse botdestructie en is dus een uiting van een al gevorderd proces.<sup>3</sup> In de klinische praktijk duurt het vaak enige tijd voordat de diagnose primair maligne beentumor wordt overwogen.

## **Prevalentie/incidentie**

**Prevalentie:** Osteosarcoom is een zeldzame aandoening die vooral bij adolescenten en jong volwassenen voorkomt. 75% van de patiënten is tussen 10 en 30 jaar. In Europa wordt het totale aantal patiënten met osteosarcoom geschat op ongeveer 19.000, wat overeen komt met een prevalentie van 0,5 per 10.000.<sup>1</sup> Uitgaande van het Europese prevalentiecijfer (50 per miljoen inwoners) zouden er in 2011 ongeveer (50\*16.8=) 840 Nederlandse patiënten zijn bij wie ooit osteosarcoom is gediagnosticeerd.

**Incidentie:** In Nederland worden jaarlijks circa 150 nieuwe patiënten met een primaire maligne bontumor gediagnosticeerd. Het gaat hierbij in ongeveer 40% van de gevallen (± 60 patiënten) om een osteosarcoom.<sup>3</sup> De piekincidentie van primair osteosarcoom ligt tussen de 10 en 25 jaar. Een tweede piek van osteosarcoom wordt waargenomen bij patiënten ouder dan 60 jaar, maar het betreft bij deze patiënten vooral secundaire tumoren.<sup>4</sup>

## **Ernst**

Ondanks de verbetering die in de prognose van het niet-gemetastaseerde osteosarcoom is opgetreden sinds neo-adjuvante chemotherapie aan de behandeling is toegevoegd, is de prognose het laatste decennium niet verder verbeterd en blijft de vijfjaars overleving rond de 55-70%.<sup>5 6</sup>

Bij de diagnose worden osteosarcomen onderverdeeld naar extensie (intra- en/of extraosiaal), histologische differentiatiegraad (laag- en hooggradig) en de aanwezigheid van metastasen. Osteosarcomen worden overwegend getypeerd als hooggradig, slechts in 1-2% van de gevallen is sprake van laaggradig osteosarcoom. Voor de chirurgische indeling van osteosarcomen wordt meestal gebruik gemaakt van het Enneking tumor stadiering systeem. Dit systeem hanteert zes tumorstadia aan de hand van de differentiatiegraad (laag=G1, hoog=G2), extensie (intra=T1; extra=T2) en metastasering (niet=M0, wel=M1).<sup>7</sup>

## **Behandeling**

De huidige behandeling van gelokaliseerd osteosarcoom bestaat uit een multidisciplinaire aanpak waarbij chirurgische resectie wordt gecombineerd met pre- en postoperatieve chemotherapie.

De landelijke richtlijn van beentumoren<sup>6</sup> meldt het volgende:

- Indien resectie mogelijk is, dan vereist de behandeling van maligne beentumoren een ruime en-bloc resectie.
- De behandeling met (neo)-adjuvante chemotherapie, naast optimale lokale behandeling, verbetert de prognose. Aangezien het zeldzame tumoren betreft, vindt de behandeling bijna altijd plaats binnen een internationaal onderzoek.
- Bij nagenoeg alle osteosarcomen worden chemokuren gegeven die meerdere medicamenten bevatten. Veelal worden voorafgaande aan de operatieve ingreep enkele kuren gegeven.
- Vooral bij osteosarcoom blijkt dat de reactie op de chemotherapie een voorspellende waarde heeft op het optreden van recidieven later. Een slechte histologische respons op de preoperatieve chemotherapie is een indicator voor een slechtere prognose.
- Na de operatie worden in geval van een radicaal verwijderde primaire tumor nog een aantal kuren chemotherapie gegeven.

De European Society for Medical Oncology (ESMO)<sup>8</sup> zegt het volgende over het behandelplan:

- De curatieve behandeling van hooggradige osteosarcomen bestaat uit chirurgie en chemotherapie. Doel van de behandeling is het veilig verwijderen van de tumor en zoveel mogelijk functiebehoud.
- Radiotherapie heeft een beperkte rol en moet gereserveerd worden voor niet operabele situaties.
- Op dit moment worden doxorubicine, cisplatine, hoge dosis methotrexaat met leucovorine rescue en ifosfamide beschouwd als de meest actieve middelen bij de behandeling van osteosarcomen. Echter, de ideale combinatie is nog niet vastgesteld.
- Toevoegen van de immuunmodulator muramyl tripeptide (MTP) aan postoperatieve chemotherapie is gecorreleerd aan een statistisch significant voordeel in algehele overleving en een niet significante trend in events free survival. Na de goedkeuring van de EMA kan de toevoeging van MTP aan de standaardbehandeling een optie zijn voor de behandeling van gelokaliseerd osteosarcoom buiten trialverband.
- (Neo)adjuvante chemotherapie bestaat uit verschillende cytostatica (zoals hooggedoseerde methotrexaat, cisplatine, doxorubicine en ifosfamide) die gedurende 6 tot 12 maanden worden gecombineerd. Na afloop van deze acute behandelingsfase worden patiënten met afnemende frequentie gemonitord om recidief osteosarcoom vroegtijdig te kunnen detecteren. Behandeling van gemetastaseerd osteosarcoom volgt doorgaans een identiek schema met additioneel chirurgische verwijdering van alle bekende metastasen. Recidief osteosarcoom wordt in het algemeen alleen chirurgisch behandeld.

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Mifamurtide is geregistreerd voor de adjuvante behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom na macroscopisch volledige chirurgische resectie bij patiënten die bij de eerste diagnose 2-30 jaar oud waren. Er is geen standaardbehandeling van osteosarcomen na de operatieve verwijdering van de tumor. De landelijke richtlijn van beentumoren beveelt alleen een (neo)-adjuvante chemotherapie met meerdere medicamenten aan. Volgens de beroepsgroep is de gebruikelijke behandeling voor de neoadjuvante therapie de combinatie van cisplatine, doxorubicine en hoge dosis methotrexaat. Voor de beoordeling van mifamurtide als adjuvante behandeling toegevoegd aan chemotherapie komt de vergelijking met cisplatine, doxorubicine en hoge dosis methotrexaat zonder mifamurtide in aanmerking.

### **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 28 maart 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: mifamurtide OR Mepact AND osteosarcoma. Er werden geen andere relevante klinische trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. 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 van mifamurtide**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksopzet (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomst maten	stat. analyse (ITT/PP)	Kans op bias
		aantal	Kenmerken					
Meyers 2008 [9], INT-0133	Open label fase 3 RCT met een 2X2 factorieel design. (B)	662, 45% ♀	Hooggradige osteosaroom zonder metastasen; leeftijd bij inclusie 1-30 jaar (mediaan 13 jaar).	MAP(I) met MTP als onderhouds-behandeling versus MAP(I) alleen	Mediaan: 7,7 jaar	EFS en OS	ITT, Interactie analyse	Ja

MAP: cisplatine (120 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicine (25 mg/m<sup>2</sup>/dagx3) en methotrexaat (12 g/m<sup>2</sup>)

MAPI: cisplatine(120 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicine(25 mg/m<sup>2</sup>/dagx3), methotrexaat (12 g/m<sup>2</sup>) en ifosfamide (1,8 g/m<sup>2</sup>/dagx5).

MTP: mifamurtide, met een startdosering van 2 mg/m<sup>2</sup> (geregistreerde dosering). In tegenstelling tot de registratietekst mag de dosering in de studie maximaal 2 keer worden verhoogd, telkens met 1 mg/m<sup>2</sup> extra. EFS = events free survival (gebeurtenis vrije overleving): tijd vanaf de deelname aan de studie tot de constatering van een ongunstig effect of tot het laatste patiëntencontact. Ongunstige effecten omvatten ziekteprogressie, diagnose van een tweede maligne neoplasma of dood vóór ziekteprogressie.

OS = overall survival (algehele overleving): tijd vanaf de deelname aan de studie tot de dood of het laatste patiëntencontact.

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

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Chou 2009 [10]	Nieuw gediagnosticeerde, maar <i>gemetastaseerde</i> osteosarcomen van de INT-0133.

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

titel [ref]	uitgevende instantie
Public Assessment Report (EPAR) Mefact®, 2008 [11]	European Commission, 06-03-2009
Spc Mefact® [12]	European Commission, 06-03-2009
Landelijke richtlijn Beentumoren. Versie 2.0 [6]	Commissie voor Beentumoren, De Vereniging van Integrale Kankercentra
FDA Briefing Document, NDA 022092 mifamurtide, 2007 [13]	US Food and Drug Administration, 09-05-2007
NICE technology appraisal guidance 235. Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma [14]	National Institute for Health and Clinical Excellence, October 2011

### 3. Therapeutische waarde

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

#### 3a Gunstige effecten

##### Uitkomstmaten

Er zijn geen specifieke richtlijnen beschikbaar voor de uitkomstmaten bij osteosarcomen.

Over de beoordeling van oncolytica meldt de CHMP/EMA richtlijn<sup>15</sup> 'Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man' het volgende: 'Acceptabel primaire eindpunten zijn onder andere OS (overall survival) en PFS/DFS (progression free survival/disease free survival). Als PFS/DFS de keuze is voor het primaire eindpunt, dan dient OS te worden gerapporteerd als een secundair eindpunt en vice versa. Als OS wordt gerapporteerd als secundair eindpunt, dan hangt het vereiste aantal gebeurtenissen en de follow-up duur af van de resultaten ten aanzien van het primaire eindpunt, de beschikbaarheid en effect van de volgendelijns therapieën, de verwachte overleving na progressie en veiligheidsgegevens in vergelijking met de referentie.'

Omdat de registratieaanvraag van mifamurtide gebaseerd is op de resultaten van slechts één klinische studie, dienen de gegevens volgens de EMA/CHMP van hoge kwaliteit te zijn en de resultaten robuust (EMA richtlijn CHMP/EWP/2330/99), aldus de EPAR.<sup>16</sup>

In de opzet van de fase 3 registratiestudie INT-0133 was de grootte van de patiëntenpopulatie gepowerd om eventuele effecten op ziektevrije overleving aan te tonen voor beide behandelinterventies, dit wil zeggen zowel de onderhoudsbehandeling met mifamurtide als de inductiebehandeling met ifosfamide.<sup>11,13</sup> Ziektevrije overleving (DFS) wordt hierbij gedefinieerd als de overleving van randomisatie tot optreden van een recidief of sterfte. Dit betekent dat het primaire eindpunt volgens het studieprotocol DFS is; PFS en OS kunnen als secundaire eindpunten worden beschouwd. In het artikel van Meyers et al<sup>9</sup> worden EFS (event free survival) en OS beide als (primaire) uitkomstmaten gepresenteerd. EFS wordt hierbij gedefinieerd als de tijd vanaf de deelname aan de studie tot de constatering van een ongunstig effect of tot het laatste patiëntencontact.

### Evidentie

In een open label, gerandomiseerd onderzoek met 662 patiënten (leeftijd 1,4 tot 30,6 jaar) met recent gediagnosticeerd, reserceerbare, hooggradige osteosarcoom is het effect van mifamurtide als adjuvante behandeling toegevoegd aan chemotherapie onderzocht. De chemotherapie in de klinische studie bestaat uit een combinatie van doxorubicine, cisplatine en methotrexaat, al of niet gecombineerd met ifosfamide (regime A= MAP; regime B= MAPI). Bij dit zogenaamde 2 X 2 factorieel design zijn 4 behandelopties mogelijk (MAP, MAP+mifamurtide, MAPI, MAPI+mifamurtide).

Het oorspronkelijke studieprotocol van de INT-0133 werd vastgesteld op 4 maart 1993. Sindsdien zijn er zeven amendementen doorgevoerd.<sup>11</sup> Deze wijzigingen omvatten o.a. de toevoeging van drie oorspronkelijk niet geplande tussentijdse analyses. Wat betreft de uitkomstmaten: zowel gegevens over DFS, EFS als over OS zijn gerapporteerd en meegewogen door de EMA/CHMP. Een onderscheid tussen primaire of secundaire eindpunten wordt niet specifiek aangegeven.

**Tabel 4. Gunstige effecten van mifamurtide bij patiënten met osteosarcoom, na 36 weken behandeling zoals beschreven door Meyers et al [9].**

		EFS			OS		
		6-jaars EFS	HR [95% BI]	P	6-jaars OS	RR [95% BI]	P
<i>Hele cohort</i>	<i>N = 662</i>	64%			74%		
<i>A</i>	<i>n = 168</i>	64%			71%		
<i>A+MTP</i>	<i>n = 163</i>	63%			75%		
<i>B</i>	<i>n = 163</i>	58%			70%		
<i>B+MTP</i>	<i>n = 168</i>	71%			81%		
<i>A of B</i>		61%			70%		
<i>A vs B</i>							0,83
<i>A/B met MTP</i>		67%			78%		
<i>A/B met MTP vs A/B zonder MTP</i>			0,80 [0,62-1,0]	0,08		0,71 [0,52-0,96]	0,03

Chemokuur A: cisplatine, doxorubicine en methotrexaat (MAP)

Chemokuur B: cisplatine, doxorubicine, methotrexaat en ifosfamide (MAPI)

MTP: mifamurtide; EFS: events free survival; OS: overall survival

Bij 240 van de 662 patiënten (36%) is een 'event' (gebeurtenis) geconstateerd: 10 patiënten (1,5%) zijn overleden zonder aantoonbare ziekteprogressie, 13 patiënten (2%) ontwikkelden een andere maligne tumor en bij 217 patiënten (33%) is terugkeer van de ziekte vastgesteld.<sup>9</sup>



**Tabel 5. Analyse van mogelijke interactie met mifamurtide [Meyers et al<sup>9</sup>].**

	HR [95%BI]	P*
<i>primaire uitkomstmaat EFS</i>		0,102
Chemo A	0,99 [0,69-1,4]	
Chemo B	0,65 [0,45-0,93]	
<i>secundaire uitkomstmaat OS</i>		0,60
Chemo A	0,76 [0,49-1,2]	
Chemo B	0,66 [0,43-1,0]	

\* Volgens de auteurs van het artikel wijst een P-waarde van 0,10 of kleiner op een significante interactie.

Opmerkingen ten aanzien van de studie INT-0133:

- 1) Niemand uit de intent-to-treat (ITT) populatie van de INT-0133 studie heeft een operatie nodig gehad om metastasen te verwijderen.
- 2) Alle patiënten (beide regimes) kregen in totaal 480 mg/m<sup>2</sup> cisplatine als onderdeel van de inductiefase (neoadjuvans) en/of onderhoudsfase (adjuvans) van hun chemotherapieschema.<sup>11</sup>
- 3) In de inductiefase hebben alle groepen (zowel regime A als regime B) 3 chemotherapeutica (cisplatine, doxorubicine en methotrexaat voor regime A; doxorubicine, ifosfamide methotrexaat voor regime B) gehad. Pas in de onderhoudsfase na de operatie is bij regime B het vierde chemotherapeutikum cisplatine toegevoegd. M.a.w. de groep met regime B+MTP heeft geen cisplatine toegediend gekregen tijdens de neoadjuvante therapie en kreeg na de operatie twee middelen erbij: cisplatine en mifamurtide.

### Discussie

Na 36 weken behandeling is (post-hoc) een overlevingsvoordeel gemeten bij patiënten die mifamurtide hebben gebruikt ten opzichte van patiënten die geen mifamurtide hebben gebruikt.<sup>9</sup> Wanneer de data van beide chemotherapie regimes worden samengevoegd (MAP en MAPI bij elkaar versus MAP+mifamurtide en MAPI+mifamurtide bij elkaar), dan leidde de adjuvante behandeling met mifamurtide tot een significante vermindering van het risico op overlijden van 28% (HR = 0,71; 95% BI: 0,52-0,96; p = 0,03). Een significant effect op de EFS kan niet worden aangetoond (HR = 0,80; 95% BI: 0,62-1,0; p=0,08). Zonder pooling van de data is op beide uitkomstmaten geen statistisch significant verschil te meten.

Bij de uitkomsten van deze studie zijn enige kanttekeningen te plaatsen.

- 1) De histologische respons op de pre-operatieve chemotherapie is een belangrijke prognostische factor. Het is niet bekend hoe deze is verdeeld tussen de interventie arm en de controle arm. Bij de groep patiënten die de onderhoudsfase met mifamurtide niet hebben bereikt (uitval) is in ieder geval sprake van een asymmetrische verdeling in DFS en sterfte (bron: FDA).<sup>13</sup>
- 2) De klinische studie INT-0133 was opgezet en gepowerd om het effect van de behandeling op de ziektevrije overleving te bepalen. Een significante verbetering in de ziektevrije overleving bij de mifamurtide groep kan in deze studie niet worden aangetoond.
- 3) Mifamurtide bij deze indicatie is slechts onderzocht in één enkel studie waarvan de gunstige effecten beperkt zijn. Er is geen andere studie beschikbaar die de effectiviteit kunnen ondersteunen.
- 4) De INT-0133 heeft een 2 bij 2 factoriële opzet. Dit houdt in dat zowel de onderhoudstherapie met mifamurtide als de inductie chemotherapie (combinatiebehandeling met of zonder ifosfamide) een variabele parameter is. Beide variabelen kunnen daarom ook bijdragen aan de gemeten effecten. Wat precies de effecten van ifosfamide op de algehele overleving in de onderzochte populatie zijn, is niet duidelijk. Volgens de auteurs van het artikel (Meyers et al<sup>9</sup>) kan een significante interactie niet worden aangetoond, maar dit kan ook niet worden uitgesloten.<sup>13 14 17 18</sup>
- 5) De groep die regime B als chemotherapie gebruikte heeft geen cisplatine als neoadjuvante therapie ontvangen in de inductiefase, dit in tegenstelling tot de groep met regime A. Dit is het geval bij de helft van de onderzochte patiëntenpopulatie. Het ontbreken van cisplatine in de neo-adjuvante setting komt niet overeen met de Nederlandse behandelpraktijk. Het effect van de late toediening van cisplatine (namelijk pas na de operatie) is niet duidelijk.

- 6) Er zijn door de EMA gebreken in de dataverzameling geconstateerd. Deze zijn echter door de SAG (Scientific Advisory Group) van de CHMP als acceptabel gevonden omdat de eventuele hiaten in alle armen waarschijnlijk gelijk zullen zijn. Dit is echter een aanname.
- 7) De FDA heeft op basis van dezelfde studie geconcludeerd dat er niet voldoende evidence is om te spreken over een overlevingsvoordeel als mifamurtide wordt toegevoegd aan de standaard chemotherapie. Volgens de FDA zijn de gepresenteerde analyses niet robuust en er zijn bezwaren bij de dataverzameling.
- 8) Ook de NICE is van mening dat er substantiële methodologische bezwaren zijn, die kunnen leiden tot onzekerheden in de schatting van de DFS en OS. Het gaat hierbij om de verlate en niet toegediende dosis mifamurtide en de ongelijke verdeling in histologische respons op de neoadjuvante behandelingen tussen de verschillende armen. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de overlevingsdata. Echter, deze methodologische beperkingen waren voor de NICE niet zodanig onoverkomelijk dat een negatief oordeel volgt.
- 9) Afhankelijk van de gebruikte combinatiechemotherapie is de 6-jaars algehele overleving toegenomen van 70% naar 81% bij regime B (MAPI als chemokuur; HR = 0,68; 95% BI:0,44-1,05) en van 71% naar 75% bij regime A (MAP als chemokuur; HR = 0,75; 95% BI:0,49-1,16).<sup>9,14</sup> Een statistisch significantie per chemotherapieregime kan niet worden aangetoond, de studie is hiervoor onvoldoende gepowerd. Omdat regime B geen gebruikelijke behandeling is in Nederland zijn deze data voor deze beoordeling niet bruikbaar. In de groepen met regime A is de EFS zelfs verslechterd bij mifamurtide gebruik ten opzichte van zonder mifamurtide (63% bij de interventiegroep versus 64% bij de controle groep). Dit verschil is echter niet statistisch significant.

## Conclusie

Het toepassen van mifamurtide als adjuvans bij de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom is onderzocht in een direct vergelijkend onderzoek met een 2X2 factorieel opzet. Als chemotherapie werd MAP (cisplatine, doxorubicine en methotrexaat) of MAPI (cisplatine, doxorubicine, methotrexaat en ifosfamide) gebruikt, hieraan wordt mifamurtide toegevoegd.

Deze klinische studie kent belangrijke methodologische beperkingen. De helft van de onderzochte patiënten is namelijk niet behandeld met de standaard chemotherapie: patiënten in de MAPI-groep hebben geen cisplatine ontvangen tijdens de neoadjuvante chemotherapie, en kregen daarnaast ook ifosfamide erbij.

Bij de groep die behandeld is met de gebruikelijke combinatiechemotherapie (MAP) leidt toevoeging van mifamurtide niet tot een overlevingsvoordeel. Zowel voor de gebeurtenisvrije overleving (EFS: 63% bij de mifamurtide groep versus 64% bij de controle groep), als voor de algehele overleving (OS: 75% bij de mifamurtide groep versus 71% bij de controle groep) kan geen significant verschil in de overleving worden aangetoond.

## 3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van mifamurtide<sup>11,12</sup>

	<i>Mifamurtide</i>	
meest frequent (≥10%)	Anemie, verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, hypertensie, hypotensie, dyspneu, tachypneu, hoesten. Braken, diarree, obstipatie, buikpijn en misselijkheid.	-
ernstig	Overmatig zweten. Spierpijn, gewrichtspijn, rugpijn en pijn in de extremiteit. Koorts, koude rillingen, vermoeidheid, hypothermie. Algemene pijn, malaise, asthenie, pijn op de borst. Objectief gehoorverlies.	
	Verlaging aantal bloedcellen, stomatitis, infecties, abnormale leverenzymen. Hypersensitiviteitsreacties, pleurale en pericardiale effusie, epileptische aanvallen, ernstig gehoorverlies.	

## Evidentie

In de klinische studie ervaren alle patiënten die met mifamurtide zijn behandeld minstens één bijwerking. De meeste van de bijwerkingen die gemeld zijn, kunnen worden gerelateerd aan het

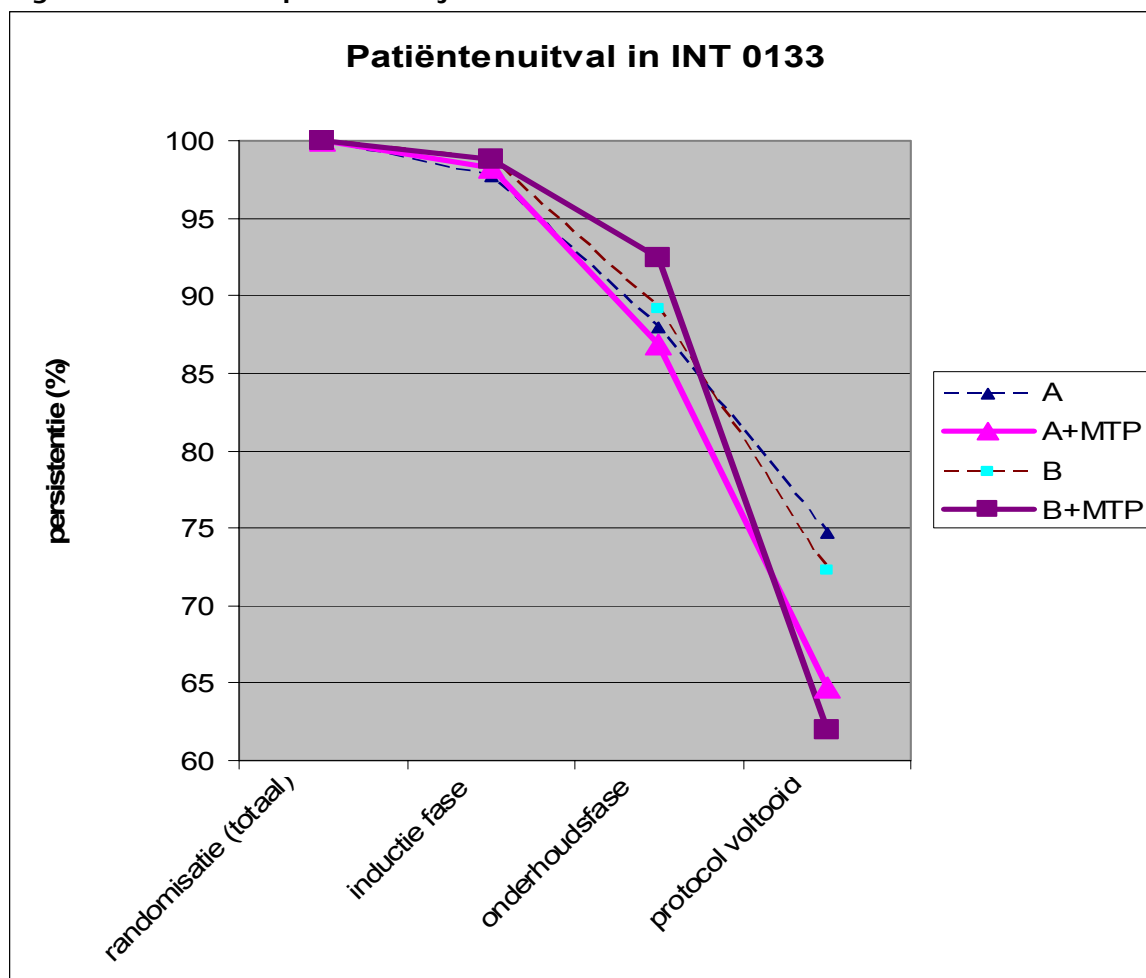
werkingsmechanisme van mifamurtide (immunoactivatie). Bij het merendeel van de patiënten deden zich koude rillingen (89%), koorts (85%) en vermoeidheid (53%) voor. Deze symptomen waren vaak licht tot matig, van voorbijgaande aard en de patiënten reageerden in het algemeen op palliatieve behandeling (bijv. paracetamol tegen koorts).

De meest frequent gemelde graad 3 en 4 toxiciteit in de INT-0133 studie zijn verminderd aantal bloedcellen (47% ANC, 24% WBC, 29% bloedplaatjes), stomatitis (46%), infecties (22%) en abnormale leverenzymen (33% SGOT, 52% SGPT). Andere graad 3 en 4 bijwerkingen met een meldingsfrequentie van meer dan 10% waren misselijkheid en braken (18%) en objectief gehoorverlies (12%). De meeste bijwerkingen zijn vergelijkbaar tussen de groep die behandeld is met mifamurtide als de groep zonder mifamurtide. De enige uitzondering vormt objectief gehoorverlies, in de groep zonder mifamurtide doet deze bijwerking zich minder vaak voor, namelijk in 7% van de patiënten t.o.v. 12% in de mifamurtide groep ( $p = 0,0478$ ).

Tijdens het onderzoek<sup>9,11</sup> zijn de volgende bijwerkingen ook gemeld: hypersensitiviteitsreacties, waaronder een graad 4 allergische reactie en bronchospasme, pleurale effusie, pericardiale effusie, epileptische aanvallen, spierspasmen, leuko-encefalopathie en aritmie. Verder hebben 214 van de 678 patiënten de behandeling niet afgerond: 74 patiënten staakten de behandeling in de inductiefase en 140 in de onderhoudsfase. In de onderhoudsfase hebben 51 mensen (17%) uit de controle groepen het protocol niet afgerond, dit terwijl er 89 mensen (29%) die mifamurtide als add-on hebben gebruikt voortijdig met de behandeling zijn gestaakt. 46 patiënten uit de mifamurtide groepen en 14 mensen uit de controlegroepen hebben uit eigen initiatief zich teruggetrokken (verzoek van patiënt zelf of hun ouders).

Het aantal uitvallers in de groep met regime B (80 mensen) is groter dan in de groep met regime A (60 mensen). Zowel bij regime A als bij regime B is het aantal stakers tijdens de behandelfase groter in de mifamurtide groep (zie figuur 1).

**Figuur 1. Uitval van patiënten tijdens de studie INT-0133. <sup>11</sup>**



Regime A: MAP als chemotherapie. Regime B: MAPI als chemotherapie. MTP: mifamurtide.

## Discussie

Mifamurtide is een krachtige activator van afweercellen. De veiligheid van dit middel is met name onderzocht in een fase 3 studie met 678 patiënten in de leeftijd van 1-30 jaar (mediaan 13 jaar) met een mediane follow-up van 7,7 jaar.

De meeste bijwerkingen van dit middel (zie tabel 6) passen bij het werkingsmechanisme van deze immunostimulans. Gezien de aard van het middel is er een kans op directe en vertraagde overgevoeligheidsreacties. Bovendien kunnen op de lange termijn auto-immuun aandoeningen ontstaan. De aard van de bijwerkingen die zijn waargenomen bij de groep die naast de chemotherapie ook is behandeld met mifamurtide, is op hoofdlijnen vergelijkbaar met de groep die niet is behandeld met dit middel. Objectief gehoorverlies vormt een uitzondering. Ernstig gehoorverlies doet zich voor bij 12% van de mifamurtide-groep, in vergelijking met 7% van de groep die geen mifamurtide gebruikt. Gehoorverlies is een bekende bijwerking van cisplatine. In hoeverre het verschil in de frequentie (deels) is toe te schrijven aan het gebruik van cisplatine dan wel aan mifamurtide is niet duidelijk.

Verder dient opgemerkt te worden dat in de klinische studie (INT-0133) alleen ernstig bijwerkingen werden gemeld. Bovendien zijn deze gegevens niet op een systematische wijze verzameld.

Toevoeging van mifamurtide aan chemotherapie leidt tot een hoger percentage stakers binnen de onderzochte populatie. In de mifamurtide groep stoppen meer mensen voortijdig met de behandeling.

Mifamurtide bij osteosarcomen is alleen bij jonge patiënten onderzocht in studieverband. De mediane leeftijd van de studiepopulatie was 13 jaar met een mediane follow-up van 7,7 jaar. In de klinische studie was de gegevensverzameling echter gebrekkig. Veiligheidsgegevens op de lange termijn zijn onvolledig.

## Conclusie

Het toevoegen van mifamurtide aan de gebruikelijke combinatie chemotherapie leidt tot meer ongunstige effecten in vergelijking met chemotherapie alleen. In de onderzoekspopulatie staken meer patiënten de behandeling wanneer zij zijn behandeld met mifamurtide. Er zijn onzekerheden over de veiligheid op de lange termijn.

## 3c1 Ervaring

**Tabel 8. Ervaring met mifamurtide\***

	<i>Mifamurtide</i>
<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 het weesgeneesmiddel mifamurtide is beperkt. De klinische data beperken zich tot de resultaten zoals bekend uit klinische onderzoeken.

## 3c2 Toepasbaarheid

### *Contra-indicaties:*

Mifamurtide niet tegelijk gebruiken met ciclosporine of andere calcineurineremmers, noch hoge doses niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's). Deze kunnen het macrofaagactiverende effect van liposomaal mifamurtide blokkeren.

### *Specifieke groepen:*

- Mifamurtide wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar of bij volwassenen ouder dan 30 jaar door het ontbreken van gegevens over werkzaamheid en veiligheid bij deze leeftijdscategorieën.

- niet gebruiken tijdens zwangerschap en evenmin bij vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken.

*Interacties:*

- doxorubicine of andere lipofiele geneesmiddelen dienen gescheiden van mifamurtide te worden toegediend.

*Waarschuwingen en voorzorgen:*

- Mifamurtide werkt door middel van stimulatie van het afweersysteem, daarom dient chronisch of standaard gebruik van corticosteroiden te worden vermeden.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructieve longziekte dienen gewaarschuwd te worden op het risico van ademnood. Zo nodig bronchodilatoren op profylactische basis gebruiken.
- Het gebruiken van mifamurtide gaat vaak gepaard met voorbijgaande neutropenie. De patiënt hierop nauwlettend controleren en zo nodig behandelen om sepsis te voorkomen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van inflammatoire aandoeningen, vaat- en hartaandoeningen (zoals trombose, vasculitis) kunnen verergering van hun klachten krijgen. Extra controle op deze symptomen is op zijn plaats.
- Gastro-intestinale toxiciteit en anorexia komen vaak voor bij mifamurtide. Deze bijwerkingen kunnen versterkt worden door de hooggedoseerde combinatie chemotherapie.
- Mifamurtide is niet onderzocht bij patiënten met verminderde nier- en leverfunctie. Voortdurende bewaking van de nier- en leverfunctie wordt aanbevolen tot de gehele behandeling is afgerond.
- Mifamurtide moet vóór toediening worden gereconstitueerd, gefilterd en verdund. Dit middel mag niet als een bolusinjectie worden toegediend, maar als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur.

**Conclusie**

Mifamurtide wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 2 jaar of ouder dan 30 jaar, er ontbreken hiervoor onderzoeksgegevens. Mifamurtide dient niet tegelijk te worden gebruikt met calcineurineremmers (zoals ciclosporine) of met hoge doses NSAID's. Bij patiënten met ademhalingsproblemen, neutropenie, immunologische of inflammatoire aandoeningen of cardiovasculaire aandoeningen kunnen de klachten verergeren, deze patiënten dienen daarom regelmatig te worden gemonitord.

**3c3 Gebruiksgemak**

**Tabel 9. Gebruiksgemak van mifamurtide**

<i>Mifamurtide</i>	
toedieningswijze	Intraveneuze infusie gedurende 1 uur.
toedieningsfrequentie	Eerste 12 weken 2 keer per week 1 infusie; daarna 24 weken 1 keer per week 1 infusie.

**Conclusie**

Mifamurtide wordt als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur toegediend.

**3d Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerde osteosarcomen bij patiënten tussen 2 en 30 jaar heeft de toevoeging van mifamurtide aan de postoperatieve combinatiechemotherapie met cisplatine, doxorubicine en hoge dosis methotrexaat een therapeutische minderwaarde ten opzichte van cisplatine, doxorubicine en hoge dosis methotrexaat alleen. Toevoeging van mifamurtide leidt niet tot een overlevingsvoordeel maar geeft wel aanleiding tot meer bijwerkingen.

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

### 4a Claim van de fabrikant

“Bij de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom heeft de toevoeging van Mepact® (mifamurtide) aan postoperatieve chemotherapie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van postoperatieve chemotherapie zonder mifamurtide. Vanwege de therapeutische meerwaarde vraagt de fabrikant voor een voorlopige opname van mifamurtide op de stofnamenlijst van de NZa beleidsregel weesgeneesmiddelen (BWG) en wel voor de indicatie: Behandeling van hooggradig, reseceerbaar, niet-gemetastaseerd osteosarcoom bij niet eerder behandelde patiënten met een leeftijd tussen de 2 en 30 jaar oud.”

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

Toevoeging van mifamurtide aan de gebruikelijke postoperatieve chemotherapie (cisplatine, doxorubicine en hoge dosis methotrexaat) bij patiënten met hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom leidt niet tot een significant voordeel in de overleving. De CFH is van oordeel dat mifamurtide toegevoegd aan de gebruikelijke postoperatieve chemotherapie een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie alleen.

## 5. Literatuur

- <sup>1</sup> Picci P. Osteosarcoma (Osteogenic sarcoma). Orphanet Journal of Rare Diseases 2007;2:6 URL: <http://www.orphandis.com/content/pdf/1750-1172-2-6.pdf>
- <sup>2</sup> Schaap GR & van den Berg H. De behandeling van patiënten met een osteosarcoom. Ned Tijdschr Oncol 2004;1(2):54-58
- <sup>3</sup> Jutte PC & Postma A. Maligne primaire bottumoren (pag.273-279). In: Oncologie voor de algemene praktijk. De Vries J, van der Graaf WTA, Hollema H, et al. 2005
- <sup>4</sup> Leeftijds-specifieke incidentie van botkanker in Nederland 1988 - 2003. Vereniging Integrale Kankercentra (VIK). Geraadpleegd in maart 2012 via URL: [http://www.ikcnet.nl/system/image\\_viewer/index.php?recID=630&image=1](http://www.ikcnet.nl/system/image_viewer/index.php?recID=630&image=1)
- <sup>5</sup> Picci P, Mercuri M, Ferrari S, et al. Survival in high-grade osteosarcoma: improvement over 21 years at a single institution. Ann Oncol 2010;21:1366-73.
- <sup>6</sup> Landelijke richtlijn beentumoren. Versie 2.0. Nederlandse Commissie voor Beentumoren. 12 juni 2008. Via <http://www.oncoline.nl/beentumoren>
- <sup>7</sup> Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. Clin Orthop Relat Res 1985;204:9-24.
- <sup>8</sup> Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncology 2009;20 (Suppl 4):iv37 -iv39
- <sup>9</sup> Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival - a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):633-8. PubMed PMID: 18235123.
- <sup>10</sup> Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, Chen Z, Betcher DL, Healey JH, Conrad EU 3rd, Nieder ML, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Meyers PA; Children's Oncology Group. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Cancer. 2009 Nov 15;115(22):5339-48. PubMed PMID: 19637348; PubMed Central PMCID: PMC2783515
- <sup>11</sup> European Medicine Agency. EPAR mifamurtide (Mefact®). London, 06 maart 2009. Geraadpleegd in december 2011 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000802/WC500026564.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000802/WC500026564.pdf)
- <sup>12</sup> European Medicine Agency. SmPC mifamurtide (Mefact®). London, 06 maart 2009. Geraadpleegd in december 2011 via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000802/WC500026565.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000802/WC500026565.pdf)
- <sup>13</sup> US Food and Drug Administration. FDA Briefing document NDA 022092. Mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE). 9 mei 2007. Via: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b1-02-FDA-redacted.pdf>
- <sup>14</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 235 Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma. October 2011. Via: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13593/56821/56821.pdf>
- <sup>15</sup> European Medicine Agency. Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (14-12-2006). London, EMEA/CHMP, 2006. CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2. London, december

---

2005. Geraadpleegd in december 2011 via

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf)

- <sup>16</sup> European Medicine Agency. Points to Consider on Application with 1. Meta-analyses; 2. One Pivotal study (31-05-2001; CPMP/EWP/2330/99). London 2001. Via:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000366.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000366.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4)
- <sup>17</sup> Bielack SS, Marina N, Ferrari S, Helman LJ, Smeland S, Whelan JS, Reaman GH. Osteosarcoma: the same old drugs or more? J Clin Oncol. 2008 Jun 17;26(18):3102-3; author reply 3104-5. PubMed PMID: 18565904.
- <sup>18</sup> Hunsberger S, Freidlin B, Smith MA. Complexities in interpretation of osteosarcoma clinical trial results. J Clin Oncol. 2008 Jun 20;26(18):3103-4; author reply 3104-5. PubMed PMID: 18565905.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2012.*

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

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas**

#### **CFH-advies**

Bij de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom zijn pre- en postoperatieve chemotherapie met cisplatine, doxorubicine en hoge dosis methotrexaat gebruikelijke behandelingen. Toevoeging van mifamurtide aan de postoperatieve chemotherapie leidt niet tot een overlevingsvoordeel bij de onderzochte patiënten, maar geeft wel meer bijwerkingen. Daarnaast zijn er onzekerheden over de veiligheid van mifamurtide op de lange termijn.



## **Kostenprognose voor opname van mifamurtide (Mepact®) 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 mifamurtide (Mepact®) voor de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom. 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 ten behoeve van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

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

Mifamurtide (Mepact®) is geregistreerd voor de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom na macroscopisch volledige chirurgische resectie bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen. Het wordt toegepast in combinatie met postoperatieve combinatiechemotherapie. Veiligheid en werkzaamheid zijn beoordeeld in onderzoeken met patiënten die bij de eerste diagnosticering tussen 2 en 30 jaar oud waren<sup>1</sup>.

Deze kostenprognose richt zich op de kosten die gepaard gaan met het gebruik van mifamurtide als behandeling van patiënten met hooggradig, reseceerbaar, niet-gemetastaseerd osteosarcoom na macroscopisch volledige chirurgische resectie bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen.

### **2. Uitgangspunten**

#### *Indicatie*

De CFH ziet een therapeutische meerwaarde voor mifamurtide bij de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom na macroscopisch volledige chirurgische resectie bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen.

#### *Aantal patiënten*

Volgens een richtlijn uit 2008 worden jaarlijks in Nederland ongeveer 150 maligne beentumoren gediagnosticeerd.<sup>2</sup> Echter, er heeft in de jaren 1988-2007 een stijging in de incidentie voorgedaan, waardoor deze in 2007 op 1,2 per 100.000 lag.<sup>3</sup> Met zo'n 16,7 mln. inwoners betekent dit zo'n 200 nieuwe patiënten op jaarbasis. Osteosarcomen maken 40% uit van de primaire maligne bottumoren.<sup>4</sup> Dit brengt het aantal nieuwe Nederlandse patiënten met osteosarcoom op 80 (=40% x 200 patiënten). In Nederland is 78% van de osteosarcoom patiënten jonger dan 30 jaar. Op basis van de hierboven genoemde getallen wordt het aantal nieuw gediagnosticeerde osteosarcoom patiënten jonger dan 30 jaar in Nederland geschat op 62 per jaar (=78% x 80).

Bij 85% van de nieuwe osteosarcoompatiënten is chirurgische lidmaatsparende resectie mogelijk.<sup>6</sup> Zodoende wordt het aantal patiënten jonger dan 30 jaar waarbij een hooggradig, reseceerbaar, niet-gemetastaseerd osteosarcoom wordt gediagnosticeerd in Nederland geschat op circa 53 personen per jaar (=85% x 62).

#### *Dosering en duur van het gebruik*

De geregistreerde dosering van mifamurtide voor alle patiënten is 2 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak. Mifamurtide dient gedurende 36 weken te worden toegediend als adjuvante behandeling bij postoperatieve chemotherapie na chirurgische resectie. Tijdens de eerst twaalf weken van de behandeling wordt het geneesmiddel tweemaal per week gegeven met een interval van minstens drie dagen. De daarop volgende 24 weken wordt mifamurtide één keer per week toegediend. Na 36 weken dienen in totaal 48 infusies plaats te hebben gevonden.

#### *kosten per patiënt*

In de centrale registratie studie was de gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie 14 jaar (range: 4 – 30 jaar).[19] Voor de berekening van het aantal benodigde injectieflacons tijdens het volledige mifamurtide behandelingschema wordt daarom uit gegaan van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,33 m<sup>2</sup> (range: 1,07 m<sup>2</sup> – 1,9 m<sup>2</sup>). Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1.33 m<sup>2</sup> is de aanbevolen dosering per toediening 2,66 mg (range: 2,14 mg – 3,80 mg) per infusie.

Mifamurtide wordt geleverd in een injectieflacon als poeder voor suspensie voor intraveneuze infusie. Eén 50-ml-injectieflacon bevat 4 mg mifamurtide. De apotheek inkoop prijs excl. BTW (AIP) per injectieflacon met 4 mg mifamurtide is € 2.881,20.

Voor de bereiding van elke zak met infusieoplossing is ongeacht het lichaamsoppervlak één flacon met mifamurtide poeder voor injectie gebruikt. Aangezien het 95% betrouwbaarheidsbereik maximaal 3,8 mg per infusie aangeeft is 4 mg voldoende. Daarom zijn per behandeling 48 flacons nodig. De behandeling per patiënt kost hierdoor 48 \* € 2.881,20 = € 138.298,- per jaar.

#### *off-label gebruik*

Het is onduidelijk of mifamurtide bij andere indicaties of oudere patiënten met osteosarcoom zal worden ingezet. Het klinisch bewijs hiervoor ontbreekt, maar indien dit voorkomt zullen de totale kosten hoger uitvallen.

### **3. Kostenprognose**

Behandeling met mifamurtide kost circa € 138.298,- per patiënt per jaar. Hierbij wordt uitgegaan van 48 toedieningen per patiënt per behandelduur en geen herbehandelingen. Het potentiële aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor mifamurtidebehandeling is ongeveer 53. Hierdoor bedragen de kosten van mifamurtide voor de behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom na macroscopisch volledige chirurgische resectie bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen in 2012 circa € 7,3 miljoen. De aanvrager geeft aan dat deze patiënten volgens de richtlijn bij voorkeur behandeld worden in één van de 4 hierin gespecialiseerde academische centra (LUMC, UMC St Radboud Nijmegen, UMCG of AMC). Hiermee voldoet de kostenprognose aan het kostencriterium van €2,5 miljoen en is verdere beoordeling in het kader van pakketbeheer voor specialistische geneesmiddelen aangewezen.

### **4. Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC). mifamurtide (Mepact) 4 mg poeder voor suspensie voor intraveneuze infusie. EMA, 02-02-2011.
2. Bot en Wekedelen Beentumoren. Datum Goedkeuring: 2008-06-12, Versie: 2.0.  
<http://www.oncoline.nl/beentumoren>
3. Trend in incidentie van botkanker in Nederland 1988 – 2007. Vereniging Integrale Kankercentra (VIKC).  
[http://www.iknl.nl/system/image\\_viewer/index.php?recID=627&image=1](http://www.iknl.nl/system/image_viewer/index.php?recID=627&image=1)
4. Jutte PC & Postma A. Maligne primaire bottumoren (pag.273-279). In: Oncologie voor de algemene praktijk. De Vries J, van der Graaf WTA, Hollema H, et al. 2005
5. Taminou AHM, Bloem JL, Hogendoorn PCW. Maligne beentumoren: Frequentie en lokalisatie. In: Oncologie. Van de Velde CJH, et al. 2005.
6. Hoofdstuk 16: Principles of orthopaedic oncology. In: Leerboek van de Vereniging Orthopaedisch Chirurgische Assistenten.  
<http://www.orthopedie.nl/professie/voca/lessen/hoofdstuk%2016.htm>

## Vraagstelling doelmatigheidstoets mifamurtide (Mepact®) bij de indicatie behandeling van hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom na resectie

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel mifamurtide (Mepact®) voor de behandeling van hooggradig, reseceerbaar, niet-gemetastaseerd osteosarcoom.

<b><i>Vraagstelling doelmatigheid</i></b>	Wat is de doelmatigheid van mifamurtide in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van hooggradig, reseceerbaar, niet-gemetastaseerd osteosarcoom (4 jaar na opname in de beleidsregel)?
<b><i>Patiëntenpopulatie</i></b>	Kinderen, adolescenten en jong volwassen patiënten (<30 jaar) waarbij voor het eerst hooggradig reseceerbaar, niet-gemetastaseerd osteosarcoom is gediagnosticeerd. Deze populatie komt overeen met de populatie uit de INT-033 studie.
<b><i>Vergelijkende behandeling</i></b>	behandeling zonder toevoeging van mifamurtide
<b><i>Effectiviteit</i></b>	Het aantal gewonnen (progressievrije) levensjaren en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.
<b><i>Kosten</i></b>	Voor de kosten is volgens de aanvrager het perspectief van de verzekeraar genomen.
<b><i>Incrementele kosteneffectiviteit</i></b>	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.
<b><i>Model</i></b>	Het model is een Markov model bestaande uit vijf gezondheidstoestanden: ziekte-vrij, progressie, post-progressie ziekte vrij, post-progressie met progressie, en dood.
<b><i>Tijdshorizon</i></b>	De tijdshorizon zal 60 jaar bedragen. Gegevensverzameling zal plaatsvinden gedurende 3 jaar.
<b><i>Doelmatigheidsindicatie</i></b>	Behandeling met chemotherapie zonder toevoeging van mifamurtide kost in totaal gemiddeld €91.825 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de QALY van 22,66 over de gehele analyseperiode. De toevoeging van behandeling met mifamurtide aan chemotherapie resulteert in een incrementele toename in kosten van €115,011,- en in 1,79 extra QALYs. De kostenutiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €48.941 per gewonnen levensjaar (LYG) en €63.895 per QALY.
<b><i>Gegevensverzameling doeltreffende toepassing</i></b>	De aanvrager heeft het voornemen om via een patiëntenregister gegevens te verzamelen over het zorggebruik, de toepassing en de effectiviteit in de dagelijkse praktijk en indirecte niet-medische kosten als productiviteitsverlies. De registratie wordt opgezet o.l.v. een

oncoloog uit één van de centra. Alle vier de Nederlandse UMC's die zijn gespecialiseerd in de behandeling van osteosaroom hebben toegezegd te zullen participeren.

***Duur  
gegevensverzameling***

De aanvrager geeft aan dat het register direct na goedkeuring van start gaat en dat gedurende 3 jaar gegevens zullen worden verzameld.

***Randvoorwaarden en  
knelpunten***

- Zeer beperkt aantal patiënten met de geregistreerde indicatie
- De korte duur van het uitkomstenonderzoek (ong. 3 jaar), waardoor in combinatie met het zeer beperkte aantal patiënten in die 3 jaar er nauwelijks additionele gegevens zullen zijn over de overleving.
- Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening worden patiënten veelal in studieverband behandeld. Dit kan een vertekend beeld geven van de gebruikelijke klinische toepassing en/of de gegevens die binnen dit doelmatigheidsonderzoek verzameld worden ernstig beperken aangezien alleen patiënten ingesloten kunnen worden die binnen het label van mifamurtide behandeld worden en/of de gegevens slechts beperkt openbaar gemaakt kunnen worden binnen de termijn van drie jaar.
- Beperkte bereidheid van ouders en patiënten om deel te nemen aan uitkomstenonderzoek vanwege ernstige ziektelast
- Vroegtijdig staken van deelname vanwege ernst ziektelast, zware belasting van chemotherapie. Staken van deelname heeft gezien het kleine aantal patiënten met deze aandoening grote gevolgen voor het doelmatigheidsonderzoek.

***Lopend onderzoek en  
aanvullende gegevens***

De studies die momenteel lopen zijn:

1. Een veiligheidsstudie (NCT00631631) met als primaire doelstelling informatie over de veiligheid en verdraagbaarheid van mifamurtide. Secundaire doelstellingen zijn uitkomsten en het verloop van de serumconcentratie in de tijd van vrij en totaal mifamurtide (2008-2012, 100 patiënten).
2. Een observationele, monitor studie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd osteosaroom (NCT01194284). Primaire doelstelling is om het veiligheidsprofiel van mifamurtide in kaart te brengen. Secundaire doelstellingen zijn bepaling van ziekte status, ziektevrige overleving, en algehele overleving (2010-2018, 300 patiënten).
3. Een effectiviteitsstudie (NCT01459484) met als primaire doelstelling het effect op overleving te bepalen. Secundaire doelstelling is de bepaling van event-vrije overleving. Het is een vergelijking tussen behandeling met 5 medicijnen bij patiënten die ABCB1/P-glycoproteïne overexpressie tonen versus 3 medicijnen bij patiënten waarbij geen ABCB1/P-glycoproteïne overexpressie is vastgesteld. (2011-2019, 225 patiënten).

## **Eindconclusie CFH**

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie op t=0 onvoldoende is uitgewerkt. Met de resultaten van het uitkomstenonderzoek kan op t=4 een uitspraak worden gedaan over de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing.

Wat de doelmatigheidsindicatie betreft is er onzekerheid omtrent de grootte van het effect van mifamurtide op overleving. Deze onzekerheid is niet meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses en het is onduidelijk of het in de probabilistische analyses is meegenomen. De overgangskansen zijn namelijk gebaseerd op basis van proporties i.p.v. relatieve risico's. In de base case dienen de disutiliteiten en kosten voor optredende bijwerkingen als doofheid meegenomen te worden. Uitgegaan dient te worden van behandeling A (MAP, methrotexaat, doxorubicin, en cisplatine), aangezien dit overeenkomt met de Nederlandse situatie. Als dit wordt gedaan, dan komt de ICER op €135.000/QALY te liggen. Verder is het model te weinig transparant.

Wat betreft het uitkomstenonderzoek lijkt de intentie van de aanvrager matig. Hierdoor bestaan twijfels of de belanghebbende partijen dit uitkomstenonderzoek van de grond zullen tillen.

## **1. Inleiding**

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen van mifamurtide (Mepact®) bij de indicatie behandeling van hooggradig, reseceerbaar, niet-gemetastaseerd osteosaroom bij kinderen of jong-volwassenen volwassenen. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van mifamurtide voor osteosaroom, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor mifamurtide is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van mifamurtide in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

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

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- Uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandelingen, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar, doeltreffende toepassing
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

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

## 2. Literatuuronderzoek

Op 6 december 2011 heeft de aanvrager het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van mifamurtide uitgevoerd in PUBMED met de volgende zoektermen: (mepact OR mifamurtide OR muramyl tripeptide) AND (osteosarcoma OR osteogenic sarcoma OR bone sarcoma) AND (cost-effectiveness OR cost/QALY OR quality of life). Dit leverde twee publicaties op die niet relevant waren m.b.t. de doelmatigheid van mifamurtide bij de behandeling van osteosarcoom, omdat deze review artikelen volgens de aanvrager niet de kwaliteit van leven betrof.

### Beoordeling mifamurtide in andere Europese landen:

#### Verenigd Koninkrijk

De aanvrager geeft het volgende aan over de beoordeling van mifamurtide voor de behandeling van osteosarcoom door het Engelse "National Institute for Health & Clinical Excellence" (NICE). Deze beoordeling is in juni 2008 gestart in oktober 2011 gepubliceerd.<sup>2,3</sup> Volgens de aanvrager beschouwt NICE mifamurtide als een kosteneffectieve behandeling voor osteosarcoom patiënten.

Per juli 2011 heeft ook het "Scottish Medicines Consortium" (SMC) de toepassing van mifamurtide in Schotland goedgekeurd. Volgens de aanvrager komt de SMC tot dezelfde conclusies als NICE. De SMC beoordeling van mifamurtide rapporteert in de base-case analyse een ICER van £48,579/QALY. Wanneer SMC rekening houdt met 1.5% disconteringsvoet voor effecten, dan wordt de ICER voor mifamurtide geschat op £29,550/QALY. De SMC beschouwd de kosteneffectiviteit van mifamurtide als voldoende aangetoond.<sup>4</sup>

Discussie: De NICE heeft in eerste instantie geen goedkeuring verleend aan vergoeding van mifamurtide. Bij een herbeoordeling heeft de NICE mifamurtide goedgekeurd onder voorwaarden: "*The manufacturer of mifamurtide has agreed a revised patient access scheme with the Department of Health (which replaces an earlier patient access scheme, referred to as the 'original' patient access scheme in this document), in which mifamurtide for the treatment of osteosarcoma will be available at a reduced cost to the NHS. The nature of this cost reduction is confidential. The Department of Health considered that this patient access scheme does not constitute an excessive administrative burden on the NHS.*"

De literatuursearch van de aanvrager vermeldde ook een artikel in de Prescrire.<sup>5</sup> In dit artikel wordt vermeld dat het ene vergelijkende onderzoek dat met mifamurtide was uitgevoerd geen effect aantoonde op de "relapse-free survival" of de algehele overlevingsduur. Bijwerkingen werden niet systematisch geregistreerd. Maar mifamurtide was geassocieerd met verscheidene ernstige bijwerkingen in deze studie, waaronder ontstekings- en allergische reacties, doofheid, en neurotoxiciteit. Verder vonden de schrijvers dat toen de EMA mifamurtide goedkeurde, het faalde in zijn plicht om patiënten te beschermen. Dit Prescrire artikel maakt ook melding van de conclusie van de Farmaceutische Commissie van de Duitse Medische associatie, welke luidt: "The efficacy has so far only been documented in a single clinical trial of mediocre quality; further studies are needed to evaluate mifamurtide". Verder heeft de FDA mifamurtide niet goedgekeurd.

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 andere relevante Europese beoordelingsinstanties.

## 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van mifamurtide bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in mifamurtide 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 mifamurtide in de dagelijkse praktijk (secundair doel).<sup>6</sup>

De aanvrager vraagt additionele financiering middels de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen aan. De CFH heeft mifamurtide beoordeeld voor de behandeling van hooggradig, reseceerbaar, niet-gemetastaseerd osteosarcoom bij kinderen of jong-volwassenen volwassenen. Bij de voorlopige opname van mifamurtide op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van mifamurtide in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van mifamurtide op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van mifamurtide in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft voor de doelmatigheidsindicatie van mifamurtide gebruik gemaakt van een economisch model. Daarbij is een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd m.b.v. een Markov model. Hiervoor zijn de gegevens uit de registratiestudie gecombineerd met gegevens uit een Italiaanse studie en lokale kostengegevens.

Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek, op basis waarvan een uitspraak over de doelmatigheid alsmede de doeltreffende toepassing mogelijk zou kunnen zijn, is uitgewerkt. Een register is beschreven waarin 4 Nederlandse UMCs hun gegevens kunnen vastleggen.

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

## 4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor mifamurtide ingediend, berekend door middel van een Markov model (t=0). Het model is gebaseerd op de INT-033 studie (met mifamurtide) en de Italiaanse Ferrari studie bij osteosarcoom patiënten (zonder mifamurtide).<sup>8,9</sup> De Ferrari studie is een retrospectieve studie van 162 patiënten met teruggekeerde osteosarcoom aan de extremiteiten. Eerstelijnsbehandeling omvatte chirurgie van de eerste laesie en chemotherapie. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het t=0 model zijn beschreven in de aanvraag.

### 4.1. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die gebruikt wordt voor de doelmatigheidsindicatie betreft kinderen, adolescenten en jong volwassen patiënten van jonger dan 30 jaar waarbij voor het eerst hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom is gediagnosticeerd. Deze patiëntenpopulatie komt overeen met de populatie uit de INT-033 studie.

Discussie: De INT-033 studie includeerde 793 patiënten, waarvan 141 nog afvielen (geschiktheid hing onder meer af van metastasering en of tumors nog te verwijderen waren). Van de overige 662 patiënten waren 361 mannelijk, 301 vrouwelijk, De leeftijd varieerde van 1-30 jaar en de mediane leeftijd was 13 jaar. In het model is gespecificeerd dat de gemiddelde leeftijd 14 jaar is (gebaseerd op het niet-geïnccludeerde studierapport).

## **4.2. Behandeling en vergelijkende behandeling**

Mifamurtide is een weesgeneesmiddel. In de "open-label" studie kregen patiënten voorafgaand aan de operatie methotrexaat, doxorubicine en cisplatine (=MAP) óf methotrexaat, doxorubicine, cisplatine en Ifosfamide (MAPI). Na de operatie werd MAP of MAPI gegeven met of zonder mifamurtide.

## **4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

### *Effectiviteit*

De voor het model gebruikte effectiviteitsmaten zijn afkomstig uit het INT-033 onderzoek en uit data van een Italiaanse Ferrari studie.<sup>8,9</sup> Deze zijn algehele overleving (OS), ziektevrije overleving (DFS), optreden van geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen, en kwaliteit van leven.

Ziektestatus werd bepaald d.m.v. gecombineerde klinische en diagnostische testen (als Röntgen, CT, MRI). Algehele overleving is gedefiniëerd als tijd tussen randomisatie en overlijden ongeacht de oorzaak. DFS was gedefiniëerd als tijd tussen randomisatie en ziekteprogressie/recidief osteosarcoom of overlijden (ongeacht de oorzaak). OS en DFS werden berekend aan de hand van de 'Kaplan-Meier' methode. Het optreden van geneesmiddelengerelateerde bijwerkingen in de NT-0133 studie, werd bepaald m.b.v. de 'toxicity and complications criteria' van de Childrens' Cancer Group.<sup>7</sup>

### *Utiliteiten*

EQ-5D waarden zijn niet berekend in de INT-0331 studie. Ook utiliteitsschattingen voor specifiek osteosarcoom-gerelateerde gezondheidstoestanden ontbreken. Daarom gebruikt de aanvrager in het model de schattingen van een review waarin utiliteiten uit onafhankelijke economische modellen voor kanker gebruikt worden, ontwikkeld door de NICE Assessment Groups for multiple technology appraisals (MTA). De hieruit verkregen gemiddelde utiliteiten zijn:

0,85 voor ziektevrij

0,69 voor ziekteprogressie of recurrence

0,44 voor ziekteprogressie/ eindstadium kanker (overlijden).

Daarnaast is gebruik gemaakt van schattingen verkregen middels een andere vragenlijst (de HRQL) bij osteosarcoom patiënten. De hierbij verkregen gemiddelde utiliteit was 0,75.<sup>8</sup> De verdeling van de NICE groep is hierop toegepast waardoor de waarden 0,61 voor ziekteprogressie of recurrence en 0,39 voor ziekteprogressie/ eindstadium kanker (overlijden) zijn verkregen.

### *Kosten*

De medische zorgconsumptie en kosten zijn afkomstig uit de literatuur en de CVZ Kostenhandleiding 2010.

#### directe medische kosten

Alle geneesmiddelkosten, toedieningkosten, diagnostiek, palliatieve zorg, behandeling van bijwerkingen, kosten voor chirurgische resectie/amputatie/reconstructieve operatie met endoprothese, palliatieve zorg, en polikliniek bezoek.

#### indirecte, niet-medische kosten

Voor de doelmatigheidsindicatie is volgens de aanvrager uitgegaan van het maatschappelijk perspectief, omdat naast de direct medische kosten ook directe niet-medische kosten als mantelzorg en reiskosten zijn meegenomen in de analyse..

#### Discussie:

- De directe niet-medische kosten als mantelzorg zijn gebaseerd op Canadese gegevens en betreft vooral veel arbeidsverlies voor moeders. De arbeidsparticipatie van moeders in Canada kan verschillen met die van Nederland en dus niet representatief zijn..

- Specifieke utiliteiten ontbreken momenteel voor behandeling met mifamurtide versus de behandeling zonder mifamurtide toevoeging. Verder zijn de utiliteiten bepaald bij osteosarcoom lager dan die bepaald door de NICE voor kanker in het algemeen. Aangezien osteosarcoom zich kenmerkt door veel pijn, zijn de utiliteiten geschat bij osteosarcoom het relevantst. De aanvrager dient daarom voor de utiliteiten bij ziekte-vrije toestand uit te gaan van 0,75 en bij



ziekteprogressie uit te gaan van de 0,22 die in de achtergrondinformatie was gegeven. Voor het eindstadium kan evt. ook worden uitgegaan van 0,22 i.p.v. 0,44.

#### 4.4. Tijds horizon

De aanvrager geeft aan dat uit lange termijn gegevens over de overleving van osteosarcoom gebleken is dat bijna alle patiënten die na zes jaar nog in leven zijn een 'normale' levensverwachting hebben.<sup>11</sup> Aangezien de patiëntenpopulatie in het t=0 model een gemiddelde leeftijd van 14 jaar heeft, is een tijdshorizon van 60 jaar toegepast om de volledige levensloop van de patiënten in het model te kunnen volgen.

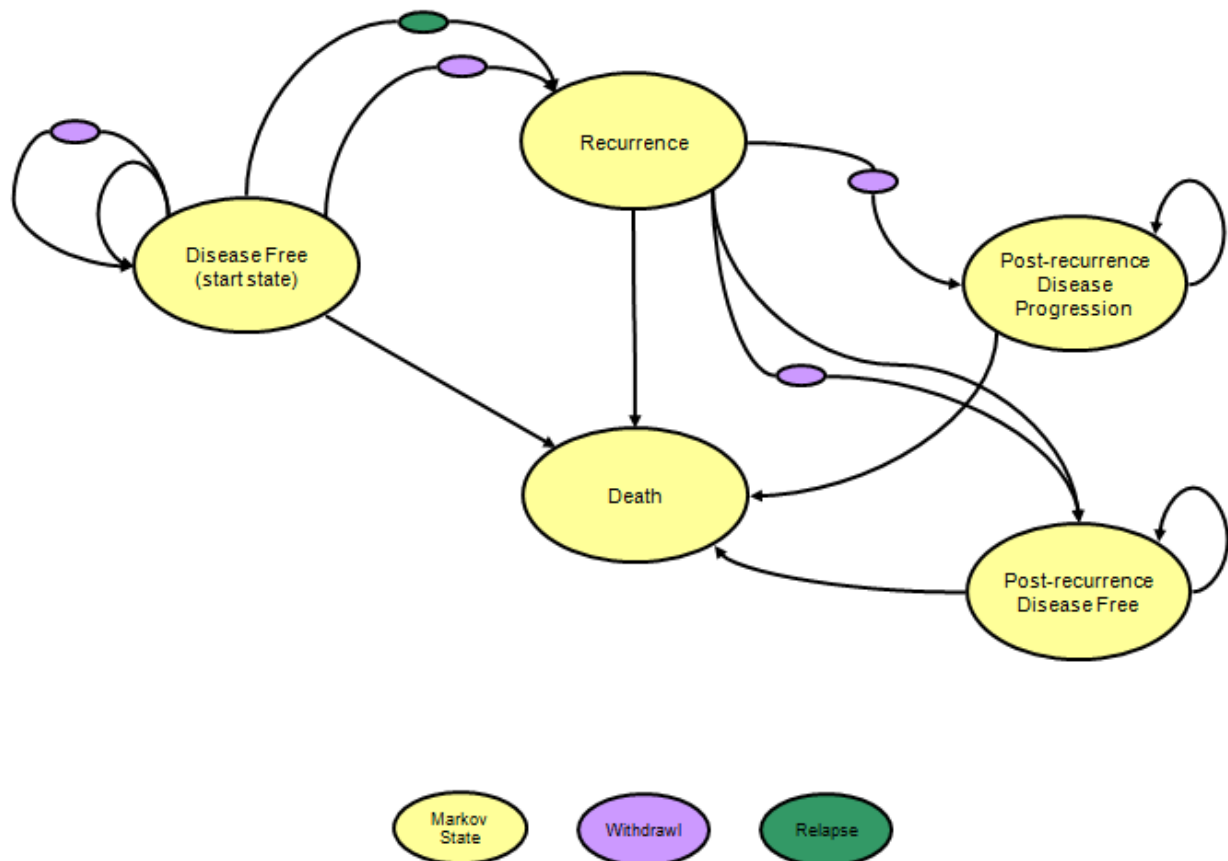
#### Discussie:

- Een tijdshorizon van 60 jaar lijkt overeen te komen met levenslang en is acceptabel.

#### 4.5. Model

##### Soort model en modelstructuur

De aanvrager geeft aan dat het een Brits Markov-model betreft (zie figuur 1) dat voor Nederland is aangepast en waarin de toevoeging van mifamurtide aan de behandeling wordt vergeleken met geen toevoeging. Het model is geprogrammeerd in Microsoft Excel.



**Figuur 1: structuur van het gebruikte Markov model**

Patiënten in de "recurrence" toestand (progressie) waarbij geen sprake is van overlijden of 'withdrawl' worden als 'survivor' (overlever) gezien en gaan na 1 cyclus door naar de 'post-recurrence disease-free' (na relapse, ziektevrije) gezondheidstoestand (aangegeven door de pijl van 'recurrence' naar 'post-recurrence disease-free' zonder paarse cirkel). "Post-recurrence" overgangskansen zijn gebaseerd op een studie van Ferrari, *et al.* en de studie INT-0133.<sup>8,9</sup>

#### Gezondheidstoestanden

De gezondheidstoestanden waren 'Disease-free', 'Recurrence', 'Post-recurrence disease progression', 'Post-recurrence disease-free' en 'Death'.

### Overgangskansen

Volgens de aanvrager zijn de overgangskansen voor gezondheidstoestanden 'disease-free' en 'recurrence' zijn voor de eerste 12.25 jaar gebaseerd op klinische gegevens uit de INT-0113 studie. Overgangskansen voor de twee 'post-recurrence' gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op studie INT-0133 en een studie van Ferrari, *et al.*

### Cyclusduur

De eerste cyclus heeft een duur van 9 maanden. Alle volgende cycli hebben een duur van 6 maanden. Volgens het technische rapport is na 23 cycli (oftewel een evaluatie periode van 12,23 jaar) de overleving gelijk gesteld aan de algehele overleving in een gezonde populatie.

### Invoergegevens

- Effecten: invoergegevens voor (progressievrije) overleving zijn hier niet gegeven.
- Utiliteiten: 2 x 3 waarden afgeleid uit de algemene kanker utiliteitswaarden van de NICE of van schattingen bij osteosarcoom patiënten.
- Kosten: geneesmiddelenkosten en management kosten (consulten, verrichtingen en ziekenhuisopname)

### Aannames

- Tijds horizon in base-case analyse is 60 jaar. (p.7 tech report)
- 75% van de patiënten ondergaan een lidmaatsparende operatie. (p.2-3 tech report)
- Disutiliteit voor gehoorverlies niet in base-case analyse meegenomen (p.12 tech report)
- Patiënten in toestand 'disease-free' hebben na 12.25 jaar een overlijdensrisico gelijk aan dat van de algemene populatie. (p.8 tech report).
- Kosten en effecten werden in overeenstemming met de CVZ richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek verdisconteerd met respectievelijk 4.0% en 1.5%.

### Validatie van het model voor Nederland

Het model is gevalideerd door experts van iMTA.. Deze hadden het volgende commentaar:

- De overgangskansen tussen gezondheidstoestanden is niet gebaseerd op relatieve risico's, maar op proporties patiënten welke in de studie van de ene naar de andere gezondheidstoestand gaan. Hierdoor is het behandelings effect niet te modelleren en worden univariate gevoeligheidsanalyses problematisch.
- In de basecase wordt geen onderscheid gemaakt tussen chemotherapie die 3 of 4 middelen bevat. Echter, bij de subgroep met 3 middelen is in de studie geen effect op event-vrije overleving gevonden.
- Het is moeilijk om het model te volgen. De tabbladen met transitiekansen en Markov berekeningen missen een goede uitleg.
- Alhoewel de meeste kosten gebaseerd zijn op de Nederlandse kostenhandleiding zijn de jaarlijkse kosten voor amputatie of endoprothese, en de kosten voor gehoorverlies gebaseerd op een Britse studie.

Ondanks deze kanttekeningen is het model als valide beoordeeld.

Zorgconsumptie is ook gevalideerd. Het is echter onduidelijk door welke expert.

### Gevoeligheidsanalyses

In een univariate gevoeligheidsanalyse is de impact van de afzonderlijke parameters op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) gepresenteerd. In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de ICER onderzocht (zie 4.6).

Het model lijkt aan kinderen hogere utiliteiten toe te kennen dan aan volwassenen. Volgens de aanvrager blijkt uit een scenario analyse dat dit een conservatieve benadering is, die de ICERs verhoogd. Dit komt overeen met het NICE rapport waarin hier specifiek om gevraagd werd.

De waarden waarbinnen de parameters gevarieerd worden zijn echter niet gespecificeerd door de aanvrager. Ter controle worden de uitkomsten in deze beoordeling gevarieerd met +/-50%.

#### Discussie:

- Het is de vraag of de aanname dat 75% van de patiënten een lidmaatsparende operatie zullen ondergaan juist is. Indien deze onjuist is, kunnen hogere kosten (gepaard met amputatie) optreden.
- De ERG van de NICE vond de overlevingswaarden te hoog ingeschat en niet overeenkomen met de studie: "The ERG considered that the model lacked face validity because the modelled survival rates at 6 years (83% with mifamurtide and 77% without mifamurtide) were higher than those seen in the clinical trial (78% with mifamurtide and 70% without mifamurtide). It was unclear what was driving this difference in estimated survival. If, for example, it was simply the length of the time cycle in the Markov model, then a more appropriate time cycle should have been chosen in the model. The ERG stated that although this lack of face validity increases the uncertainty in the results of the economic analysis, it is unclear what effect this would have on the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) if the mortality rates seen in INT-0133 were accurately replicated in the model." Dezelfde overlevingswaarden als die de ERG afkeurde, zijn in het ingediende model gebruikt.
- De zorgconsumptie is gevalideerd en aangepast aan de Nederlandse situatie. Het is onduidelijk wie de klinische en economische experts waren.

#### **4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar**

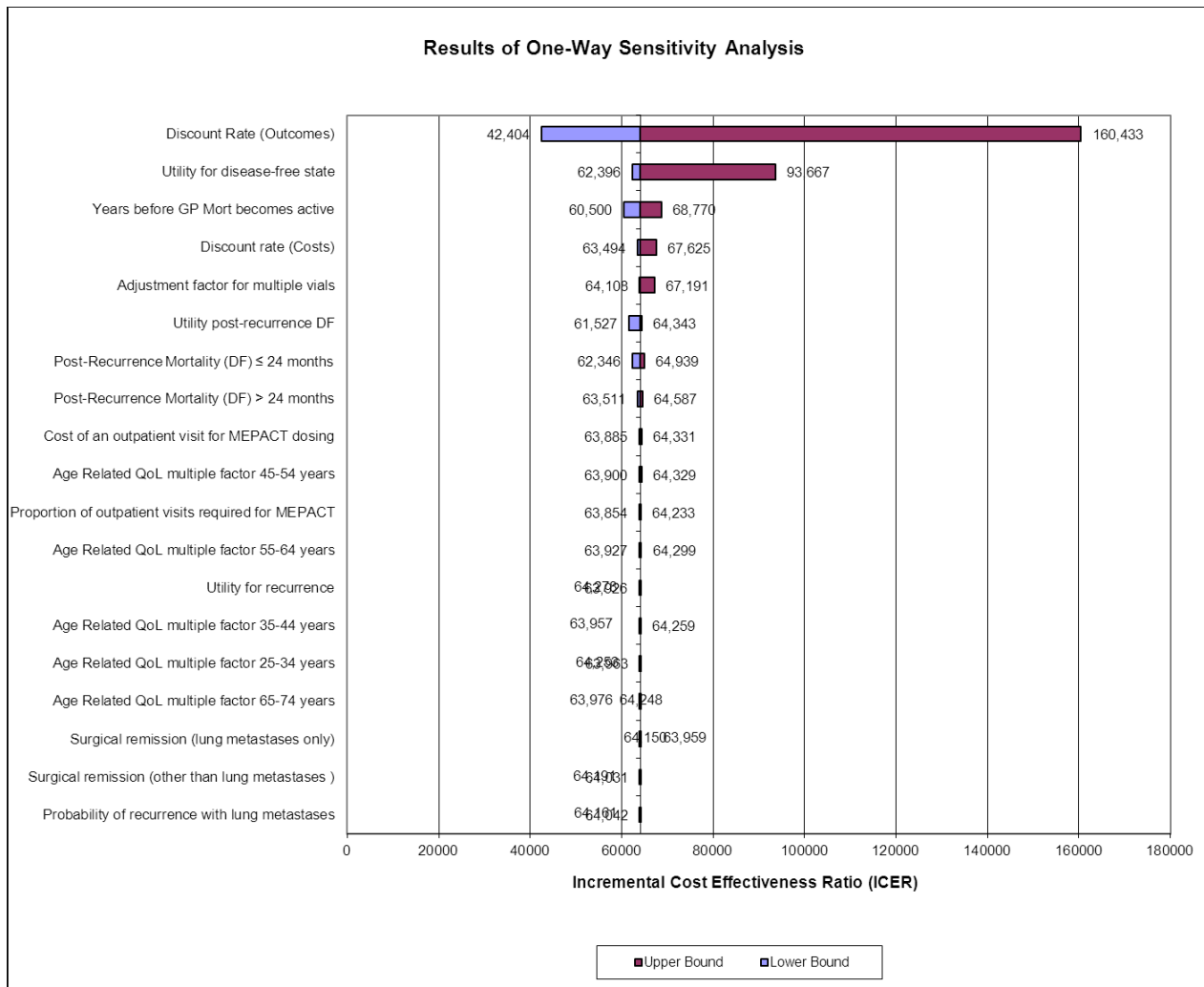
De totale directe kosten per patiënt voor de behandeling met mifamurtide in combinatie met MAP bedragen € 206.836. Tabel 1 geeft de totale en incrementele kosten en effecten weer zoals gerapporteerd door de aanvrager.

Behandeling	Totale kosten	QALYs	kosten/QALY	LYG	kosten/LYG
chemo + mifamurtide	€ 206.836,-	24,46		31,74	
chemo	€ 91.825,-	22,66	€ 4.052,-	29,39	€ 3.124,-
incrementeel	€ 115.011,-	1,79	€ 63.895,-	2,35	€ 48.941,-

**Tabel 1: (Incrementele) kosteneffectiviteit**

#### *Deterministische univariate gevoeligheidsanalyses*

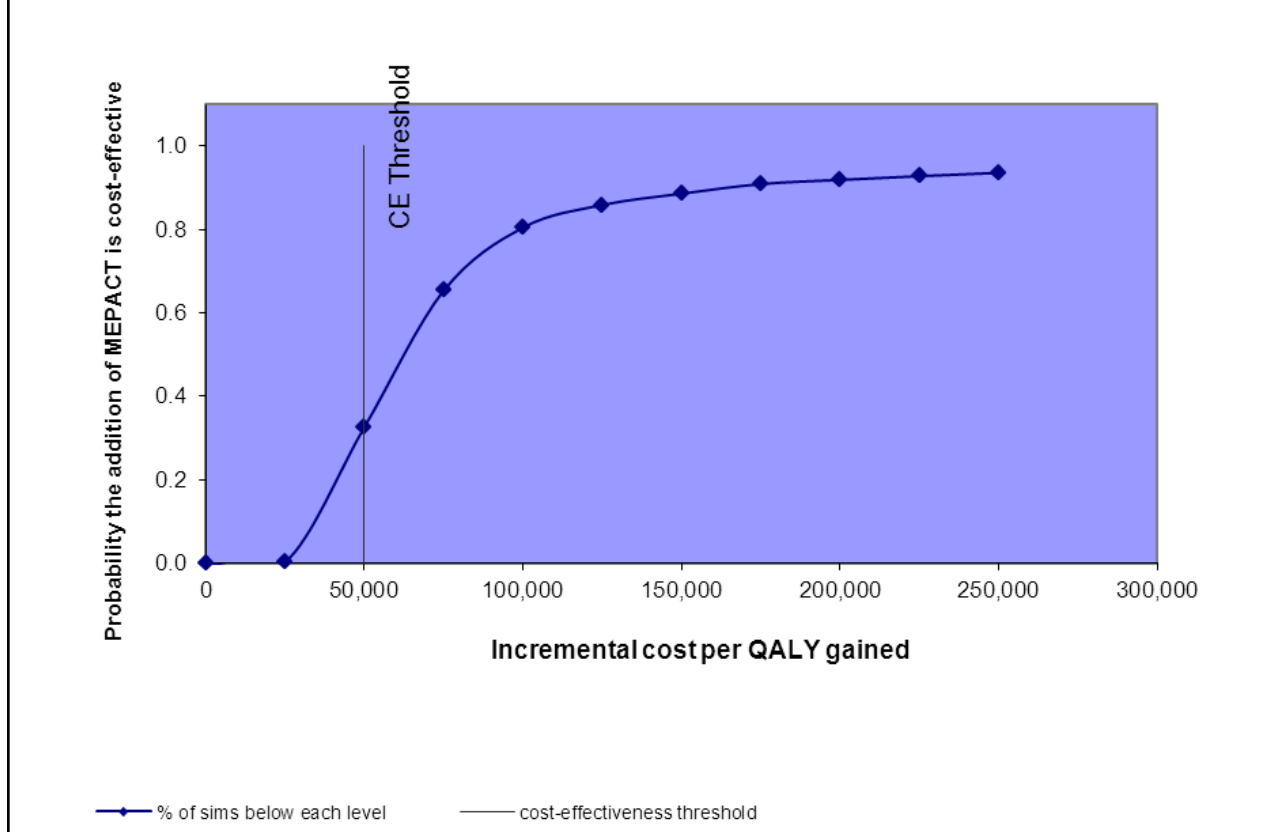
Figuur 2 geeft de uitkomsten van de deterministische univariate gevoeligheidsanalyses weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. De ICER blijkt vooral gevoelig te zijn voor de verdisconteringsvoet voor de effecten, en voor de utiliteitwaarde van gezondheidstoestand 'ziektevrij'.



**Figuur 2: Uitkomsten van de deterministische univariate gevoeligheidsanalyses**

*Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA):*

De resultaten van de PSA zijn weergegeven in een 'cost-effectiveness scatter plot' en een "cost-



*Scenario analyses:*

In de scenario analyses werden de belangrijkste aannames uit de base case analyse getest (Tabel 2). Het includeren van kosten voor het behandelen van de bijwerking gehoorverlies heeft impact op de model resultaten en resulteert in een doelmatigheidsindicatie voor mifamurtide van € 82.158/QALY. Wanneer gebruik gemaakt werd van alternatieve utiliteitwaarden, werd ook een toename gezien van mifamurtide's doelmatigheidsindicatie tot € 72,171/QALY.

Alternative scenarios	Mifamurtide + standard maintenance therapy cost	Standard maintenance therapy cost	Incremental cost	Mifamurtide + standard maintenance therapy QALYs	Standard maintenance therapy QALYs	Incremental QALY	Incremental Cost/QALY
<i>Base case</i>	€153,285	€42,660	€110,625	24.46	22.66	1.79	€64,108
Use of alternative health state utilities	€153,285	€42,660	€110,625	21.54	19.95	1.59	€72,171
Inclusion of hearing loss AE	€153,285	€42,660	€110,625	23.68	22.28	1.40	€82,158
Assuming 5% of patients receive a 2 <sup>nd</sup> mifamurtide vial	€175,410	€42,660	€132,750	24.46	22.66	1.79	€76,440
Assuming a 50 yr time horizon	€153,285	€42,660	€110,625	22.54	20.91	1.63	€70,360
Assuming a 40 yr time horizon	€153,285	€42,660	€110,625	19.99	18.57	1.42	€80,923

**Tabel 2** Scenario analyses van mifamurtide behandeling

Discussie: Voor de bepaling van de base case is uitgegaan van de totale populatie patiënten, i.p.v. de patiënten die behandeling A kregen (welke overeen komt met de Nederlandse standaardbehandeling). Verder zijn de kosten en utiliteitsverliezen door gehoorverlies niet meegenomen (selectie voor deze parameters staat wel als mogelijkheid in het model). Als deze beide parameters wel worden meegenomen, dan ligt de ICER dicht bij €135.000,- per QALY. Dit kan nog anders uitvallen als andere parameters als bijwerkingen of utiliteiten worden aangepast. Zo benoemd de prescrire de bijwerkingen hypersensitiviteitsreacties, “pleural and pericardial effusions”, “seizures”, en “muscle spasms” welke niet in het model terug lijken te komen. Ook de gehanteerde utiliteiten lijken niet representatief voor deze patiëntenpopulatie.

Verder geeft het Tornadodiagram de uitkomsten van de gevoeligheidsanalyses niet juist weer, waardoor de kritische parameters niet inzichtelijk zijn. Deze zijn wel te vinden in een tabblad “One-Way SA Calcs”. Ter controle (om inzichtelijker te maken welke parameters van kritische invloed op de ICER zijn) is door de beoordeling een test van de univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. Hierbij is uitgegaan van bijwerkingen door gehoorverlies en van behandelregime A. De niet gevarieerde bereiken zijn gevarieerd met +/- 20% waarbij kansen en utiliteiten op maximaal 1 zijn gesteld. Van grootste invloed op deze ICER waren de volgende uitkomst parameters: kans op gehoorverlies door Mepact, disconteringsvoet, kans op een infusiegerelateerde bijwerking, het aantal jaar tot uitgegaan wordt van de algehele populatie voor mortaliteitsrisico's, utiliteiten voor de ziektevrijtoestand na relapse en die voor de algehele ziektevrijtoestand, de prijs van een Mepact dosering, en het aantal ampullen van Mepact. Hierbij liepen de maximale ICERs op tot €388.000/QALY.

Ten slotte is onduidelijk binnen welk bereik gevarieerd wordt. In de PSA voor kosten is dit +/- 25%, bij de univariate gevoeligheidsanalyses worden sommige parameters helemaal niet gevarieerd, en anderen wel.

Conclusie

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

- De CFH heeft onvoldoende inzicht in het gebruikte model, omdat het model niet voldoende transparant is, onder andere in hoe het verschil in overleving tussen wel of geen

mifamurtide toevoeging kan worden gewijzigd. Gezien de onzekerheid m.b.t. het effect van mifamurtide op overleving dient dit te worden aangepast.

- Er zijn onvoldoende gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. Meer aandacht dient te worden besteed aan het effect op overleving van mifamurtide behandeling, het aantal mogelijke bijwerkingen, en de utiliteit bij osteosarcoom en de verschillende gezondheidstoestanden, en de utiliteit na toevoeging van mifamurtide versus geen mifamurtide behandeling. Deze onzekerheden dienen beter in kaart gebracht te worden.
- In de base case dienen de disutiliteiten en kosten voor optredende bijwerkingen als doofheid meegenomen te worden. Ook dient te worden uitgegaan van behandelregime A. Indien deze tegelijkertijd worden toegepast, dan komt de ICER meer dan 2x zo hoog te liggen.
- Verder dient de base case uit te gaan van de lagere utiliteit, omdat osteosarcoom een zeer pijnlijke vorm van kanker is en de utiliteit hierdoor waarschijnlijk lager zal liggen dan de utiliteiten voor kanker in zijn algemeenheid.
- Het t=0 model behoeft enige aanpassing voordat de incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk kan worden bepaald. Zo dienen de overgangskansen gebruikt te worden i.p.v. de proporties, de overleving dient beter onderbouwd te worden en het model moet transparanter worden op t=4. Zo geeft het tornadodiagram geen juiste presentatie van de resultaten uit de gevoeligheidsanalyses. Kritische parameters zijn utiliteiten, geneesmiddelkosten voor mifamurtide (aantal toegediende flacons), mortaliteit, en kans op bijwerkingen door mifamurtide. Deze kritische parameters zijn relevant voor het uitkomstenonderzoek.

## 5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager heeft bedenkingen bij de uitvoerbaarheid van doelmatigheidsonderzoek met mifamurtide, gezien het beperkte aantal patiënten in Nederland en de langdurige follow-up periode om de patiënt te monitoren (deze betref in de registratiestudie (INT-0133) 6 jaar). Ook betwijfelt de aanvrager of uitkomstenonderzoek met mifamurtide in Nederland zinvol is gezien het zeer beperkte aantal patiënten in vergelijking met de registratiestudie (INT-0133), de grootste studie ooit gedaan in osteosarcoom waar als eindparameter mortaliteit is gemeten. Desondanks heeft de aanvrager een voorstel voor een uitkomstenonderzoek beschreven.

De registratie wordt opgezet o.l.v. een oncoloog uit een van de centra. Alle 4 de Nederlandse UMC's die zijn gespecialiseerd in de behandeling van osteosarcoom hebben toegezegd te zullen participeren.

Mocht in de praktijk blijken dat het prospectief verzamelen van gegevens in de praktijk van patiënten die geen behandeling met mifamurtide ontvangen te weinig data oplevert, dan is er als alternatief een retrospectief cohort van de 'European Osteosarcoma Intergroup' (EOI) beschikbaar. Er is contact geweest met contactpersonen van het register en er is bereidheid om (indien nodig) deze gegevens te raadplegen om data over de vergelijkende behandeling te verzamelen.

### 5.1. Patiëntenpopulatie

Dit uitkomstenonderzoek zal indicatiebreed worden opgezet voor Nederlandse patiënten tussen de 2 en 30 jaar met primair hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom. Na volledig chirurgische resectie worden deze patiënten postoperatief behandeld met chemotherapie. Zowel patiënten met aanvullende mifamurtide behandeling als patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met mifamurtide maar hier niet voor kiezen zullen geïnccludeerd worden.

Het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks met mifamurtide zal worden behandeld is 9 patiënten in het LUMC en 7 patiënten in het toekomstige expertisecentrum. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 60 patiënten gediagnosticeerd met osteosarcoom, waarvan 39 een hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom heeft. De aanvrager verwacht dat

de helft van alle patiënten in deze centra geïncludeerd wordt in een klinische studie (zoals EURAMOS-2) waarbij mifamurtide geen onderdeel is van het studieprotocol.

Volgens de aanvrager zullen van deze groep ongeveer 21 patiënten per jaar in het LUMC behandeld worden en ongeveer 18 in het AMC. Wanneer de helft van alle patiënten in deze centra geïncludeerd worden in een klinische studie (zoals EURAMOS-2 waarbij mifamurtide geen onderdeel is van het studieprotocol, dan zullen per jaar naar verwachting 10 patiënten in het LUMC en 8 patiënten in het toekomstige expertisecentrum buiten studieverband behandeld worden met postoperatieve chemotherapie en in aanmerking komen voor mifamurtide.

De aanvrager verwacht dat ongeveer 57 tot maximaal 117 patiënten over drie jaar in het uitkomstenonderzoek zullen worden ingesloten.

Discussie: De CFH benadrukt het belang van het meenemen van de EURAMOS studieresultaten in de vergelijkende arm op  $t=4$ .

### **5.2. Vergelijkende behandeling**

De vergelijkende behandeling voor de postoperatieve, adjuvante chemotherapie met mifamurtide is postoperatieve, adjuvante chemotherapie zonder toevoeging van mifamurtide.

Naast postoperatieve chemotherapie is er namelijk geen behandelalternatief beschikbaar.

Verschillende cytostatica (zoals hooggedoseerd methotrexaat, cisplatinum, doxorubicine en ifosfamide) worden hierbij gedurende 18 tot 29 weken gecombineerd. Na afloop van deze acute behandelingsfase worden patiënten met afnemende frequentie gemonitord om recidief osteosaroom vroegtijdig te kunnen detecteren.

Discussie: Mogelijk kan een selectiebias optreden, doordat patiënten met een slechtere fysieke toestand niet voor een behandeling met mifamurtide in aanmerking zullen komen. Deze selectiebias maakt het moeilijk om op  $t=4$  jaar een statistisch valide uitspraak te doen over de effectiviteit van de toevoeging van mifamurtide ten opzichte van geen toevoeging. Om te kunnen corrigeren voor deze selectiebias is het van groot belang dat alle covariaten worden geregistreerd waarvan vermoed wordt dat ze de beslissing voor behandeling met mifamurtide beïnvloeden.

### **5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek**

De aanvrager geeft aan dat in de patiëntenregistratie m.b.v. CRFs gedurende ca 3 jaar de volgende gegevens verzameld zullen worden:

1. Patiëntkenmerken en klinische gegevens op baseline:

- Leeftijd
- Geslacht
- Diagnose en stadiumtypering (o.b.v. het stadierings systeem van Enneking), Tumor locatie, Performance status (o.b.v. WHO/ECOG score), Co-morbiditeit

2. Patiënt gerapporteerde uitkomsten/kwaliteit van leven gegevens

- Soort behandeling, gebruikte dosering en aantal behandelcycli postoperatieve chemotherapie
- Wel of geen behandeling met mifamurtide; gebruikte dosering, reden geen behandeling met mifamurtide
- Duur van de mifamurtide behandeling (aantal behandelcycli); cumulatieve dosis mifamurtide
- Ernstige bijwerkingen: graad 3/4 bijwerkingen gerelateerd aan postoperatieve chemotherapie of behandeling met mifamurtide.
- Minder ernstige bijwerkingen, graad 1/2 bijwerkingen
- Kwaliteit van leven d.m.v. EQ-5D vragenlijst; vaststellen van utiliteiten voor de gezondheidsstadia 'stabiele ziekte' en 'progressieve ziekte' en de disutiliteiten voor de belangrijkste bijwerkingen.
- Therapietrouw: In het CRF wordt per chemotherapie het geplande behandelingschema geregistreerd en het daadwerkelijk aantal toedieningsdagen en het totaal aantal gegeven doseringen.
- Effect van behandeling: tijd tot progressie, progressievrije overleving, algehele overleving

- Datum en reden van aanpassen/vroegtijdig staken van behandeling
- Datum van overlijden

### 3. Zorgconsumptie

- Co-medicatie
- Aantal dagen ziekenhuisopname
- Aantal bezoeken aan polikliniek
- Belangrijkste toegepaste diagnostische procedures (bv. CT-, MRI-scans)
- Behandeling van bijwerkingen

### 4. Kosten

- Directe medische kosten (van andere gerelateerde medicatie en behandelingen (bv. palliatieve behandeling, (alleen niet-pulmonaire) chirurgie, van amputatie, van endoprothese).
- Directe niet-medische kosten (o.a. reiskosten, aanschafkosten van een pruik i.g.v. chemotherapie, overige kosten).
- Indirecte niet-medische kosten (o.a. productiviteitsverlies bij betaald werk van volwassen patiënten, ziekteverzuim).

### 5. Productiviteitsverlies:

- Indirecte niet-medische kosten (o.a. productiviteitsverlies bij betaald werk volwassen patiënten, ziekteverzuim) middels SF-HLQ.

Deze gegevens zullen prospectief in de patiëntenregistratie verzameld worden, voor alle Nederlandse patiënten met hooggradig, reseceerbaar osteosarcoom die in één van de vier participerende universitaire centra behandeld worden. De gegevens worden verzameld voor patiënten die behandeld worden met postoperatieve chemotherapie met en zonder toevoeging van mifamurtide.

Verder heeft de aanvrager aangegeven op welke tijdstippen de vragenlijsten zullen worden afgenomen.

#### ***5.4. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk***

De aanvrager geeft het volgende aan. De incrementele kosteneffectiviteit (ICER) van mifamurtide zal volgens het t=0 model worden berekend. Adaptaties in het t=0 model zullen na vier jaar doorgevoerd worden op basis van verzamelde Nederlandse gegevens over de utiliteiten van de verschillende gezondheidstoestanden, het gemiddeld geneesmiddelenverbruik voor zowel mifamurtide als postoperatieve chemotherapie, zorgconsumptie met bijbehorende kosten, en eventueel nieuwe gegevens voor de kans op progressievrije en algehele overleving.

De analyse zal worden doorgerekend voor de vergelijking mifamurtide toegevoegd aan postoperatieve chemotherapie versus postoperatieve chemotherapie vanuit het maatschappelijk perspectief. De effectiviteit zal worden uitgedrukt in gewonnen levensjaren en QALYs.

#### ***5.5. De doeltreffende toepassing van mifamurtide in de dagelijkse praktijk***

De minimale dataset voor de bepaling van de doeltreffende toepassing van mifamurtide bevat gegevens over:

- Patiëntenkenmerken (leeftijd, geslacht, tumor locatie)
- De meest relevante geneesmiddelkarakteristieken (doseringen en aantal cycli)
- Effectiviteit (ziektevrije overleving) en het optreden van bijwerkingen
- Indien mogelijk kwaliteit van leven



- Indien mogelijk kostengegevens

Deze gegevens worden verkregen uit dezelfde indicatie brede patiëntenregistratie voor hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom.

#### Conclusie:

Op t=4 kunnen de resultaten uit het patiëntenregister worden gebruikt bij de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteit van mifamurtide toevoeging in vergelijking geen toevoeging in de dagelijkse praktijk. Dit geldt ook voor een uitspraak over de doeltreffende toepassing van mifamurtide. De CFH vindt het van belang dat de aanvrager voldoende utiliteiten (met de EQ-5D vragenlijst) verzamelt voor osteosarcoom patiënten in de Nederlandse situatie. Kwaliteit van leven gegevens zijn nog niet verzameld bij mifamurtide behandeling en nog maar beperkt bij osteosarcoom. Verder is het van belang dat dezelfde vragenlijst op dezelfde tijdstippen (bijv. op baseline, na 3 maanden behandeling, etc. ) bij de patiënten worden afgenomen.

## **6. Uitvoerbaarheid**

Het LUMC en AMC zijn goed in staat dit onderzoek uit te voeren en eventuele coördinatie voor de andere participerende centra te realiseren. Vanwege de ruime ervaring binnen het LUMC met eerder uitgevoerd internationaal klinisch onderzoek bij osteosarcoom en het opzetten van het uit te voeren uitkomstenonderzoek voor trabectedine (Yondelis) is de infrastructuur voor het uitvoeren van uitkomstenonderzoek voldoende aanwezig.

Conclusie: De uitvoerbaarheid hangt nauw samen met het verloop van de gegevensverzameling. Het is niet duidelijk in welke mate deze is geborgd. In eerdere communicatie heeft de aanvrager herhaaldelijk gesteld dat dit een voorstel betreft en heeft deze geen toezegging gedaan dat dit onderzoek daadwerkelijk opgestart zal worden. In reactie op dit commentaar is het wel een onderzoeksopzet benoemd i.p.v. een onderzoeksvoorstel, maar de intentie lijkt matig.

## **7. Knelpunten en randvoorwaarden**

De door de aanvrager genoemde knelpunten en randvoorwaarden zijn:

- Zeer beperkt aantal patiënten met de geregistreerde indicatie
- De korte duur van het uitkomstenonderzoek (ong. 3 jaar), waardoor in combinatie met het zeer beperkte aantal patiënten in die 3 jaar er nauwelijks additionele gegevens zullen zijn over de overleving.
- Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening worden patiënten veelal in studieverband behandeld. Dit kan een vertekend beeld geven van de gebruikelijke klinische toepassing en/of de gegevens die binnen dit doelmatigheidsonderzoek verzameld worden ernstig beperken aangezien alleen patiënten ingesloten kunnen worden die binnen het label van mifamurtide behandeld worden en/of de gegevens slechts beperkt openbaar gemaakt kunnen worden binnen de termijn van drie jaar. De resultaten van de EURAMOS-1 studie zullen naar verwachting wel beschikbaar zijn na de termijn van 3 jaar, en kunnen gebruikt worden voor de controle-arm.
- Beperkte bereidheid van ouders en patiënten om deel te nemen aan uitkomstenonderzoek vanwege ernstige ziektelast
- 
- Vroegtijdige staking van deelname vanwege ernst ziektelast, zware belasting van chemotherapie. Staken van deelname heeft gezien het kleine aantal patiënten grote gevolgen voor het doelmatigheidsonderzoek.

Conclusie: De CFH onderschrijft bovenstaande knelpunten.

## **8. Bestaand en lopend onderzoek**

De aanvrager geeft aan dat het uitkomstenonderzoek gebaseerd wordt op de prospectieve patiëntregistratie gebaseerd op de indicatie hooggradig reseceerbaar niet-gemetastaseerd osteosarcoom. Er zijn geen lopende studies die gebruikt kunnen worden.

De studies die momenteel lopen zijn volgens de fabrikant en de website clinicaltrials.gov:

1. Een veiligheidsstudie (NCT00631631) met als primaire doelstelling informatie over de veiligheid en verdraagbaarheid van mifamurtide. Secundaire doelstellingen zijn uitkomsten en serumconcentratie-tijds bepaling van vrij en totaal mifamurtide (2008-2012, 100 patiënten).
2. Een observationele, monitor studie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd osteosarcoom (NCT01194284). Primaire doelstelling is om het veiligheidsprofiel van mifamurtide in kaart te brengen. Secundaire doelstellingen zijn bepaling van ziekte status, ziektevrije overleving, en algehele overleving (2010-2018, 300 patiënten).
3. Een effectiviteitsstudie (NCT01459484) met als primaire doelstelling het effect op overleving te bepalen. Secundaire doelstelling is de bepaling van event-vrije overleving. Het is een vergelijking tussen behandeling met 5 medicijnen bij patiënten die ABCB1/P-glycoproteïne overexpressie tonen versus 3 medicijnen bij patiënten waarbij geen ABCB1/P-glycoproteïne overexpressie is vastgesteld. (2011-2019, 225 patiënten).

Verder benoemt de fabrikant nog de EURAMOS-1 studie. De EURAMOS-1 studie is opgezet om het effect van additionele geneesmiddelen aan het postoperatieve behandelingschema op de lange termijn uitkomsten van osteosarcoom te onderzoeken. De EURAMOS onderzoekers hebben ernaar gestreefd om in totaal 1.260 patiënten te randomiseren. Per juni 2011 is het beoogde aantal deelnemers aan deze studie bereikt en is inclusie in de studie gesloten. Circa 2 tot 4 jaar na sluiting zullen de resultaten m.b.t. de ziektevrije- en algehele overleving bekend zijn.

Tot slot is de effectiviteitsstudie NCT01459484 gesponsord door de 'Italian Sarcoma Group' (ISG), die eigenaar is van de data en deze zal presenteren en publiceren. De aanvrager, Takeda, kan derhalve niet toezeggen dat deze gegevens beschikbaar gesteld zullen worden, maar wel dat de aanvrager alles in het werk zal stellen om de beschikking over deze gegevens te krijgen indien dat nodig blijkt te zijn.

Conclusie: De CFH vindt de uitwerking van het bestaande en lopende onderzoek voldoende.

## 9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie op  $t=0$  onvoldoende is uitgewerkt. Het uitkomstenonderzoek is wel voldoende uitgewerkt om op  $t=4$  een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing.

Wat de doelmatigheidsindicatie betreft is er onzekerheid omtrent de grootte van het effect van mifamurtide op overleving. Deze onzekerheid is niet meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses en het is onduidelijk of het in de probabilistische analyses is meegenomen. De overgangskansen zijn gebaseerd op proporties i.p.v. relatieve risico's, wat onvoldoende is. De univariate gevoeligheidsanalyses zijn onvoldoende inzichtelijk. In de base case dienen de disutiliteiten en kosten voor optredende bijwerkingen als doofheid meegenomen te worden. En er dient te worden uitgegaan in de base case van de in Nederland gebruikelijke behandeling (behandeling A). Indien deze gelijktijdig gevarieerd worden komt de ICER op €135.000/QALY bij een deterministische bepaling en op €120.000/QALY in de PSA. Echter, gezien het gebrek aan transparantie in het model is deze ICER niet betrouwbaar en kunnen de incrementele kosten per QALY nog hoger of lager uitvallen.

Het uitkomstenonderzoek is voldoende opgezet, echter de intentie van de aanvrager lijkt matig waardoor de kans groot is dat het uitkomstenonderzoek niet van de grond komt. Op  $t=4$  zal streng gekeken worden naar het uitkomstenonderzoek en de hierop gebaseerde doelmatigheidsindicatie.

## 10. Referenties

1. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen, april 2006.
2. National Institute for Health & Clinical Excellence. Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma – NICE technology appraisal guidance 235. *Issued: October 2011*.
3. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of positive opinion for orphan designation of muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine for the treatment of osteosarcoma. *EMA, 19-08-2009*.
4. Scottish Medicines Consortium. Resubmission of mifamurtide, 4mg powder for suspension for infusion (Mepact®). No. (621/10). NHS Scotland, 08 juli 2011.
5. Mifamurtide: osteosarcoma: ineffective and harmful. *Prescrire Int.* 2011 ;20(115):89.
6. College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Leidraad uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen': [in Dutch] [Accessed December 2, 2010]. Available at: [http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ\\_Internet/hst\\_content/nl/documenten/rapporten/2008/rpt0812+leidraad+uitkomstenonderzoek.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ_Internet/hst_content/nl/documenten/rapporten/2008/rpt0812+leidraad+uitkomstenonderzoek.pdf).
7. Cancer Therapy Evaluation Program Common Toxicity Criteria, Version 2.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS March 1998  
[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf)
8. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(4):633-8.
9. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003;21:710-5.
10. Alessi D, Dama E, Barr R, et al. Health-related quality of life of long-term childhood cancer survivors: A population-based study from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy. *Eur J Cancer* 2007;43:2545-52.
11. Picci P, Mercuri M, Ferrari S, et al. Survival in high-grade osteosarcoma: improvement over 21 years at a single institution. *Ann Oncol* 2010;21:1366-73