

## Farmacotherapeutisch rapport omalizumab (Xolair®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel omalizumab (Xolair®) poeder voor injectie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is add-on behandeling met omalizumab vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma is het toevoegen van omalizumab werkzaam gebleken in het verminderen van klinisch significante exacerbaties en andere symptomen. Dit effect was het meest uitgesproken bij patiënten met een totaal IgE  $\geq 76$  IE/ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties. Toevoegen van omalizumab geeft een duidelijke verbetering van de kwaliteit van leven. Omalizumab wordt over het algemeen goed verdragen. Lange termijn gegevens van omalizumab ontbreken. Bij patiënten met een hoog risico op worminfecties is voorzichtigheid geboden. Gezien de geregistreerde indicatie is de toepasbaarheid beperkt. De ervaring met omalizumab is beperkt.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van ernstig persisterend astma heeft omalizumab als aanvullende behandeling in stap 4 een meerwaarde bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma met een totaal IgE  $\geq 76$  IE/ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties.

### 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Omalizumab (Xolair®)
<b><i>Samenstelling</i></b>	Poeder voor injectievloeistof + solvens 125 mg/ml; flacon 1,2 ml
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	Als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij volwassen en adolescente patiënten (12 jaar en ouder) met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of <i>in vitro</i> reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1 <80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende beta2-agonist. De behandeling met omalizumab moet alleen overwogen worden bij patiënten met overtuigend IgE-gemedieerd astma.
<b><i>Dosering</i></b>	Onderhoudsdosering: 75-375 mg per keer in 1 tot 3 injecties elke 2 of 4 weken; maximaal 150 mg per injectieplaats en 375 mg omalizumab iedere twee weken.  De geschikte dosis en doseerfrequentie wordt bepaald aan de hand van de beginwaarde van het IgE-gehalte (bepaald voor

	aanvang behandeling) en het lichaamsgewicht.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Omalizumab is een met behulp van recombinant-DNA-technologie vervaardigd gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE). Het voorkomt binding van IgE aan de hoog-affiene FXeRI-receptor, waardoor de hoeveelheid vrij IgE die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen, vermindert.
<b>Bijzonderheden</b>	geen

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

*Astma (zoals gedefinieerd door GINA<sup>1</sup>)* is een aandoening gekarakteriseerd door een chronische ontsteking van de luchtwegen, waarbij vele celtypen een rol spelen, met name mestcellen, eosinofiele granulocyten en T-lymfocyten. Bij daarvoor gevoelige personen ontstaat er een diffuse, reversibele (spontaan dan wel door medicamenteuze behandeling) chronische obstructie van de luchtwegen. Tevens veroorzaakt deze ontsteking een hiermee samenhangende toename van de gevoeligheid van de luchtwegen voor een scala van prikkels. Kenmerkende symptomen van astma zijn kortademigheid, de piepende ademhaling en/of vol zitten en hoesten, eventueel met sputumproductie. Een belangrijk aspect van de symptomatologie zijn de periodes met verergering, die worden omschreven als astma-aanvallen of exacerbaties. *Allergisch astma* is de primaire aanduiding voor astma die gemedieerd is door een immunologisch mechanisme. Als er aanwijzingen zijn voor een IgE-gemedieerd mechanisme (als er sprake is van verhoogde concentraties immunoglobuline E (IgE) in het bloed) wordt aanbevolen om de aanduiding "IgE-gemedieerd astma" te gebruiken. IgE-antistoffen kunnen zowel een onmiddellijke als een late astmatische reactie veroorzaken, maar, evenals bij andere allergische reacties, lijken reacties geassocieerd met T-cellen belangrijk te zijn bij late en vertraagde reacties. Uit de TENOR studie blijkt dat bij ernstig persisterend astma gemiddeld hogere IgE waarden voorkomen dan bij mild of matig allergisch astma.

Voor de behandeling van astma zijn nationale<sup>2,3</sup> en internationale richtlijnen<sup>1,4,5</sup>. Voor de Nederlandse situatie wordt uitgegaan van de NHG richtlijn Behandeling van astma bij volwassenen en Behandeling van astma bij kinderen. Deze richtlijnen zijn reeds enige jaren oud; volgens de NHG is herziening van deze richtlijnen in 2006 te verwachten. Er is nog geen richtlijn voor de behandeling van persisterend astma van de Nederlandse Vereniging van Longartsen en Tuberculose (NVALT); richtlijnen voor respiratoire allergie en beroepsastma zijn in ontwikkeling. Volgens de GINA richtlijnen heeft een patiënt ernstig persisterend astma indien een van de volgende factoren aanwezig is: de continue aanwezigheid van astmasymptomen overdag, frequent symptomen 's nachts, beperkte fysieke activiteit en een FEV1  $\leq$  60% van de voorspelde waarde.

Voor een uitvoerige beschrijving van de behandeling van astma wordt verwezen naar het Farmacotherapeutische Kompas; bij deze beschrijving is uitgegaan van de NHG richtlijnen. De behandeling van astma wordt als regel stapsgewijs opgebouwd, bij onvoldoende stabilisatie gaat men een stap omhoog. Bij incidentele klachten ( $\leq$  eenmaal per week) van benauwdheid (stap 1, intermitterend astma) gaat de voorkeur uit naar bestrijding van de aanval door inhalatie van een kortwerkend  $\beta$ 2-sympathicomimeticum. Bij mild persisterend astma (stap 2) is onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid in een lage tot matige dosering

geïndiceerd. Indien ondanks adequate therapie de klachten aanhouden (stap 3, matig persisterend astma) kan de dosering van de inhalatiecorticosteroiden worden verhoogd of kunnen langwerkende  $\beta$ 2-sympathicomimetica per inhalatie worden toegevoegd. In stap 4 (ernstig persisterend astma) kunnen bij onvoldoende controle ondanks hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden in combinatie met langwerkende  $\beta$ 2-sympathicomimetica ipratropium, theofylline met gereguleerde afgifte, een leukotrieenantagonist of eventueel orale corticosteroiden worden toegevoegd. Aan langdurig gebruik van systemische corticosteroiden kleven ernstige bezwaren.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Volgens de geregistreerde indicatie wordt omalizumab toegepast in stap 4, bij de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma die ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhaleerde langwerkende beta2- sympathicomimeticum onvoldoende gecontroleerd is (dwz regelmatig symptomen overdag of 's nachts en meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties). Hierbij is tevens de restrictie aangegeven dat de behandeling met omalizumab alleen moet worden overwogen bij patiënten met allergisch astma en een overtuigend IgE-gemedieerd astma (een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen).

Indien patiënten niet met hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden in combinatie met langwerkende beta2- sympathicomimetica onder controle gebracht kunnen worden zijn andere therapiemogelijkheden in stap 4 het toevoegen van ipratropium, oraal theofylline met gereguleerde afgifte, een leukotrieenantagonist of orale corticosteroiden (in zo laag mogelijke dosering). De patiëntengroep waar gebruik van omalizumab in aanmerking komt gebruikt meestal reeds een of meerdere van deze middelen. Ook is omalizumab het enige middel met specifieke anti-IgE werking. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is daarom add-on behandeling met omalizumab vergeleken met placebo.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 4-4-2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: Asthma[MeSH] AND omalizumab AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) en Asthma"[MeSH] AND omalizumab AND systematic[sb]. Dit leverde 1 extra studie van Deniz betreffende veiligheid.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van omalizumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit**

Primaire uitkomstparameter was de frequentie van klinisch significante astma exacerbaties gedurende de studies. Deze werden gedefinieerd als een verslechtering van het astma waarvoor systemische corticosteroidtherapie nodig was (in sommige onderzoeken ook indien verdubbeling van de dosering inhalatiecorticosteroiden nodig was; in 90% van de gevallen was echter systemische therapie nodig).

Secundaire uitkomstparameters waren het gebruik van rescue medicatie, kwaliteit van leven, totale symptoomscore overdag en ochtendpiekflow.

Exploratieve werkzaamheidsparameters waren frequentie van ziekenhuisopnames, eerste hulp- of huisartsbezoeken, tijd tot de eerste exacerbatie, longfunctieparameters en beoordeling door de arts en patiënt van de algemene werkzaamheid.

Bij ernstige exacerbaties was er sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden.

Er zijn 5 dubbelblinde studies beschikbaar, waarvan 1 (de Innovate studie) bij de geregistreerde indicatie. De overige 4 zijn uitgevoerd bij een bredere studiepopulatie. Van een aantal is ook een dubbelblinde verlengingstudie beschikbaar. Verder is er een open naturalistische studie en zijn er 3 meta-analyses uitgevoerd en een Cochrane analyse.

#### Klinische studies

De **Innovate** studie van **Humbert et al**<sup>6</sup> betreft een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 28 weken durende studie waarbij volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar) met ernstig persisterend allergisch astma gedurende tenminste 1 jaar die onvoldoende gecontroleerd is ondanks behandeling met hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden (gemiddeld 2300 microg/dag) en langwerkende beta2-sympathomimetica add-on behandeling met omalizumab is vergeleken met placebo. Er is sprake van een verminderde longfunctie (FEV1 40-80%, gemiddeld 61% van de voorspelde waarde), onvoldoende symptoomcontrole en ten minste 2 astma exacerbaties waarvoor systemische corticosteroiden zijn vereist of 1 ernstige exacerbatie resulterend in opname ziekenhuis of op de eerstehulpafdeling. Patiënten hadden een positieve huidtest voor ten minste 1 allergeen. Onderhoudsbehandelingen met orale corticosteroiden, theofylline en leukotriënantagonisten waren toegestaan (resp. 22%, 27% en 35% van de patiënten). Vanwege een verschil in exacerbatiehistorie is in overleg met de CPMP de analyse van de primaire eindparameter aangepast om dit te verdisconteren. Na aanpassing was er een significante vermindering van aantal klinisch relevante astma-exacerbaties (zie tabel 1) Zonder deze aanpassing was er wel een vermindering met 19%, maar niet statistisch significant ( $p = 0,153$ ).

Verder was het optreden van ernstige exacerbaties en aan astma gerelateerde spoedbezoeken (bestaande uit ziekenhuisopnamen, bezoeken aan eerstehulpafdelingen en niet-geplande doktersbezoeken) statistisch significant ( $p < 0,05$ ) verminderd en ook waren de algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling, astma gerelateerde kwaliteit van leven (AQL), astmasymptomen en longfunctie statistisch significant verbeterd.

*Tabel 1.* omalizumab bij ernstig astma: **Innovate studie van Humbert**

	<b>Omalizumab (N=209)</b>	<b>Placebo (N=210)</b>	<b>p-waarde</b>	<b>frequentieratio</b>
<b><i>Primaire eindpunten</i></b>				
<b>aantal exacerbaties per patiënt na 28 weken na post-hoc analyse</b>	0.74 0.68; BI [0.53-0.87]	0.92 0.91; BI [0.73-1.15]	0.153 n.s. 0.042	0.806; BI [0.600-1.083] 0.738; BI [0.552-0.988]
<b><i>Exploratieve eindpunten</i></b>				
<b>ernstige exacerbaties aantal frequentie/28 weken</b>	49; bij 35 (16.8%) van de patiënten 0.24; BI [0.17-0.35]	100; bij 55 (26.2%) van de patiënten 0.48; BI [0.36-0.64]	0.002	0.499; BI [0.325-0.777]
<b>totaal spoedbezoeken aantal frequentie/28 weken</b>	50 0.24	83 0.43	0.038	0.561; BI [0.325-0.968]

In een subgroepanalyse (zie **EPAR**<sup>7</sup>, omalizumab N=163, placebo N=143) bleken er meer patiënten met een klinisch betekenisvolle respons die voor aanvang van de behandeling een totaal IgE  $\geq 76$  IE/ml hadden. Bij deze patiënten gaf omalizumab een vermindering van het aantal astma-exacerbaties van 0.69 tegen 1.16 met placebo; BI [0.430-0.827] ( $p=0.002$ ).

Een ongeveer vergelijkbare populatie als in de studie van Humbert werd onderzocht in de naturalistische studie van **Ayers et al**<sup>8</sup>. Dit is een gerandomiseerde, open-label, multicenter parallele studie bij 312 patiënten met slecht gecontroleerd matig tot ernstig allergisch astma, waarin het toevoegen van omalizumab werd vergeleken met de beste standaardbehandeling. De gemiddelde FEV1 was 70% van de voorspelde waarde. Het geannualiseerde gemiddelde aantal exacerbaties per patiënt was met omalizumab significant vermindert: 1.12 tegen 2.86 per patiëntjaar;  $p < 0.001$ ). De vermindering in exacerbatiefrequentie werd niet beïnvloed door gelijktijdige astmamedicatie.

Verder zijn er 4 vier grote gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies beschikbaar. Niet alle patiënten hadden ernstig astma volgens de GINA richtlijnen. In 3 van deze studies was de dosering inhalatiecorticosteroiden (500-1200 microg beclometason of een equivalent daarvan) lager dan in de studies van Humbert en Ayers. Ook hadden de patiënten in de studies van Vignola<sup>9</sup>, Busse<sup>10</sup> en Solèr<sup>11</sup> een gemiddeld betere longfunctie (FEV1 68-78% van de voorspelde waarde). In de studies van Busse en Solèr werden de patiënten eerst overgezet op beclometason respectievelijk budesonide. Gedurende de eerste 16 weken behandeling met omalizumab werd de dosering inhalatiecorticosteroid stabiel gehouden en daarna gedurende 12 weken afgebouwd. In de studie van Vignola et al werden ook patiënten uit stap 3 geïnccludeerd vanwege de optie van hogere doseringen budesonide ( $> 800$  microg) als monotherapie of in combinatie met langwerkende beta2-sympathicomimetica als controlemedicatie. In de studie van Holgate werden patiënten eerst overgezet op een geoptimaliseerde dosering fluticason (1000-2000 microg/dag), gedurende de eerste 16 weken behandeling met omalizumab werd de dosering inhalatiecorticosteroid stabiel gehouden en daarna werd de dosering fluticason afgebouwd. Bijna de helft van de patiënten gebruikten langwerkende beta2-sympathicomimetica. In de studies van Vignola, Busse en Solèr was het aantal exacerbaties het primaire eindpunt; in de studie van Holgate werd in eerste instantie afname van de fluticasondosering onderzocht. In de studies van Vignola, Busse en Solèr werd met omalizumab een significante vermindering van het aantal astma-exacerbaties gezien in vergelijking met placebo (zie tabel 2). In studie van Holgate<sup>12</sup> waren significant meer patiënten met ernstige allergische astma behandeld met omalizumab in staat om hun fluticasondosis te verlagen tot  $\leq 500$  microgram per dag zonder verslechtering van de astmacontrole (60,3%) vergeleken met de placebo groep (45,8%,  $p < 0,05$ ). In deze studie was exacerbatiefrequentie een secundaire parameter; er was geen statistisch significant verschil in aantal exacerbaties per patiënt (zie tabel 2). De onderzoekers geven aan dat de studie onvoldoende gepowered was om het effect op het verwachte relatieve lage aantal exacerbaties te bestuderen.

*Tabel 2. Overige studies van omalizumab bij ernstig astma*

<b>studie</b>		<b>omalizumab</b>	<b>placebo</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Vignola</b> Aantal exacerbaties per patiënt		0,25	0.40	0.02
<b>Soler</b> Aantal exacerbaties per patiënt	stabiele steroidfase afbouw steroidfase	0.28 (0.15-0.41) 0.36 (0.24-0.48)	0.66 (0.49-0.83) 0.75 (0.58-0.92)	$< 0.001$ $< 0.001$
<b>Busse</b> Aantal exacerbaties per patiënt	stabiele steroidfase afbouw steroidfase	0.28 0.39	0.54 0.66	0.006 0.003

<b>Holgate</b> Aantal exacerbaties per patiënt		0.15	0.23	n.s.
---	--	------	------	------

In 24 weken durende dubbelblinde vervolgstudies van Lanier et al<sup>13</sup> (op studie van Busse) en van Buhl et al<sup>14</sup> (op studie van Solèr) bleef het effect van omalizumab op de exacerbatiefrequentie gehandhaafd.

### Meta-analyses

In de analyse van Holgate 2001<sup>15</sup> zijn de resultaten gepooled van Busse, Solèr en Holgate bij 1412 patiënten met slecht gecontroleerd matig tot ernstig astma ondanks dagelijkse behandeling met inhalatiecorticosteroiden. Deze studies bestonden uit een 16 weken durende steroid stabiele fase gevolgd door een 12-16 weken durende steroidafbouw fase en daarna een 24 durende verlengingsfase (Busse en Solèr). De primaire uitkomstparameter was het geannualiseerde significante aantal astma exacerbaties gedurende de stabiele fase voor de gepoolde subgroep van 254 hoogrisico patiënten (omalizumab 135, placebo 119). Het aantal patiënten met ten minste 1 exacerbatie in de steroidstabiele fase met placebo was 39% (42/119) en met omalizumab 18% (24/135). De gemiddelde geannualiseerde exacerbatiefrequentie was 1.56 met placebo en 0.69 met omalizumab ( $p=0.007$ ).

Ook door Corren<sup>16</sup> is gepoolde analyse uitgevoerd van 3 studies (Busse, Solèr en Milgron). Omdat in deze analyse ook de resultaten van de studie van Milgron<sup>17</sup> bij kinderen (6-12 jaar) is meegenomen wordt deze analyse niet verder meegenomen bij de beoordeling. Omdat in de Cochrane analyse<sup>18</sup> ook studies met andere uitkomstparameters dan exacerbatiefrequentie en de studie bij kinderen zijn meegenomen wordt deze daarom niet verder besproken.

De meest uitgebreide analyse is van Bousquet<sup>19</sup> waarin de resultaten van 7 klinische studies bij 4308 patiënten zijn gepooled. Hiervan waren 5 studies gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd (Humbert, Vignola, Holgate, Busse en Solèr) de 2 andere waren wel gerandomiseerd maar openlabel studies (Ayers en de ongepubliceerde ALTO studie). In 6 van de studies was het aantal exacerbaties de primaire uitkomstmaat; de 7<sup>e</sup> was primair een veiligheidstudie waarbij het aantal exacerbaties een secundaire uitkomstmaat was. 93% van de patiënten had ernstig astma volgens de GINA richtlijnen. De uitkomsten zijn herleid tot jaarbasis hoewel de meerderheid van de patiënten (63%) een kortere behandelingsduur had van 28 of 32 weken). De gepoolde gemiddelde geannualiseerde exacerbatiefrequentie was 1.474 met placebo en 0.910 met omalizumab, frequentieratio 0.617 BI [0.535-0.712] ( $p < 0.0001$ ). Ook EersteHulp bezoeken, ziekenhuisopnames of andere spoedvisites waren significant verminderd met omalizumab. Opgemerkt wordt dat de uitkomsten in deze meta-analyse vanwege gebrek aan homogeniteit vooral bepaald worden door 3 studies (de grootste met de kleinste standaardafwijking (Solèr en ALTO) en de studie met het grootste behandelingseffect Ayers); in deze studies werd slechts 35% van de patiënten volgens GINA stap 4 behandeld en bovendien waren 2 van deze studies zijn open studies.

### Conclusie van de CHMP/EMEA

In eerdere studies bij een bredere dan tot nu toe geregistreerde indicatie was er weliswaar een significant algemeen effect op astma exacerbaties waargenomen, maar bij de klinische relevantie daarvan vraagtekens konden worden geplaatst. Daarom is de INNOVATE studie uitgevoerd. Hoewel de van te voren gespecificeerde analyse van de studie van Humbert niet leidde tot statistische significantie, is de CHMP/EMEA van mening dat de uitvoerige totale klinische documentatie van omalizumab de behandeling bij ernstig astma ondersteunt. Als argumenten worden genoemd het effect op exacerbaties in de totale database, de statistisch significante effecten op de frequentie van ernstige exacerbaties, halvering van het aantal bezoeken van de Eerste Hulp en de significante effecten op andere secundaire eindparameters (kwaliteit van leven, FEV1, evaluatie werkzaamheid door arts en patiënt).

### Discussie:

Hoewel er uitgebreide documentatie is over omalizumab is er slechts 1 studie bij de geregistreerde indicatie. In deze studie van Humbert is er vanwege een onverwacht verschil in exacerbatiehistorie een posthoc aanpassing uitgevoerd vanwege het effect op de primaire uitkomstparameter (het aantal klinisch significante exacerbaties). Na deze aanpassing was het verschil in exacerbaties statistisch significant; zonder deze aanpassing niet.

De meeste patiënten hadden een FEV1 > 60%; volgens de GINA richtlijnen heeft een patiënt ernstig persisterend astma indien een van de volgende factoren aanwezig is: de continue aanwezigheid van astmasymptomen overdag, frequent symptomen 's nachts, beperkte fysieke activiteit en een FEV1 ≤ 60% van de voorspelde waarde.

Aangezien er meer patiënten met een totaal IgE ≥76 IE/ml voor aanvang van de behandeling een klinisch betekenisvolle respons behaalden wordt

#### Conclusie:

Op basis van bovenstaande overwegingen kan worden gesteld dat omalizumab werkzaam is gebleken bij het verminderen van klinisch significante exacerbaties en andere symptomen bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch. Dit effect was het meest uitgesproken bij patiënten met een totaal IgE ≥76 IE/ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties.

#### **4.b. Bijwerkingen**

Volgens de 1B tekst treden hoofdpijn, reacties op de injectieplaats zoals pijn, jeuk, erytheem, zwelling vaak op. Soms misselijkheid, diarree, dyspepsie, gewichtstoename, moeheid, slaperigheid, duizeligheid, paresthesie, syncope, orthostatische hypotensie, blozen, hoesten, faryngitis, allergische bronchospasmen, urticaria, huiduitslag, jeuk, fotosensitiviteit, opgezwollen armen en een influenza-achtige beeld. Zelden: parasitaire infecties, lokale of systemische allergische reacties zoals laryngo-oedeem, angio-oedeem, anafylactische reacties en vorming van antilichamen.

In de klinische studies en ook in de studie van Deniez<sup>20</sup> (naar de veiligheid van omalizumab) waren de bijwerkingen over het algemeen niet ergverschillend van placebo.

De meest voorkomende bijwerkingen in de Innovate studie waren lagere luchtweginfecties en nasofaryngitis.

Volgens het EPAR waren injectieplaatsreacties, exantheem, urticaria, maagklachten zoals misselijkheid en diarree en sinusitis meer gezien bij omalizumab dan bij placebo. Mogelijke effecten van omalizumab op het immuunsysteem en op het optreden van maligniteiten moeten nog nader worden onderzocht.

Er zijn geen gegevens over gebruik van omalizumab langer dan 1 jaar.

#### Conclusie:

Omalizumab wordt over het algemeen goed verdragen. Lange termijn gegevens van omalizumab ontbreken.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Scores voor kwaliteit van leven zijn gemeten met behulp van de Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven AQLQ vragenlijst. Deze vragenlijst is ontworpen om kleine, persoonsgebonden veranderingen gedurende een bepaalde tijdspanne waar te nemen/ Een verbetering van ≥ 0.5 punten ten opzichte van placebo wordt als klinisch significant voor de patiënt gezien en een verbetering van ≥ 1.5 punten ten opzichte van placebo als een grote klinisch relevante verbetering. In de studies van Humbert, Solèr en Holgate was kwaliteit van leven een secundaire eindparameter; in de studie van Vignola was verbetering van kwaliteit van leven bij zowel astma als rinitis een co-primaire eindparameter. Kwaliteit van leven parameters uit de studie van Solèr zijn apart geanalyseerd door Buhl et al<sup>21</sup> en uit de studie van Busse door Finn<sup>22</sup> helaas zijn deze gegevens alleen in grafiekvorm weergegeven. Verder bleek er in alle studies een sterke placebo respons. Door de onderzoekers wordt de verbeterde therapietrouw als een van de redenen gegeven.

<i>Juniper AQLQ</i>	<b>Omalizumab</b>	<b>Placebo</b>	<b>&lt;p-waarde&gt;</b>
<b>Humbert</b>	(n=209)	(n=210)	
≥ 0.5 punten	60.8%	47,8%	0.008
≥ 1.5 punten	27.5%	17.1%	0.011
<b>Vignola</b>	(n=209)	(n=196)	
≥ 0.5 punten	78.8%	69.8%	0.05
≥ 1.5 punten	48.1%	33.3%	0.003
<b>Holgate</b>	(n=126)	(n=120)	
≥ 0.5 punten	57.5%	38.5%	< 0.01
≥ 1.5 punten	16%	5.9%	< 0.05
<b>Solèr, Buhl</b>	(n=254)	(n=229)	
≥ 0.5 punten*	66%	67%	n.s.
≥ 1.5 punten*	32%	21%	< 0.05
<b>Busse, Finn</b>	(n=268)	(n=257)	
≥ 0.5 punten*	74,6%	65,5%	< 0.01
≥ 1.5 punten*	42,1%	27%	< 0.05

\*aan eind extensiefase

#### Discussie:

Voor alle zes studies was er een statistisch significante verbetering in de scores voor kwaliteit van leven vanaf de aanvang voor de met omalizumab behandelde patiënten in vergelijking met de placebo- of controlegroep.

#### Conclusie:

Toevoegen van omalizumab geeft een duidelijke verbetering van de kwaliteit van leven.

#### **4.d. Ervaring**

Omalizumab is in Australië op de markt sinds juni 2002 en in de Verenigde Staten sinds juni 2003. In de VS zijn > 27.000 patiënten met omalizumab behandeld.

#### Discussie:

De ervaring met een geneesmiddel bij een bepaalde indicatie is te allen tijde *beperkt* indien het nog geen drie jaar op de markt is of indien niet wordt voldaan aan de gebruiksnorm van 100.000 voorschriften/20.000 patiëntenjaren.

#### Conclusie:

De ervaring met omalizumab is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute astma-exacerbaties, acute bronchospasmen of status asthmaticus. Voorzichtigheid is geboden bij auto-immuunziekten, immuuncomplexafhankelijke aandoeningen of reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie. Ook is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een hoog risico op worminfecties, vooral wanneer zij naar gebieden reizen waar helminthologische infecties endemisch zijn. Als patiënten niet reageren op de aanbevolen behandeling met anthelminthica, dient men staken van de behandeling met omalizumab te overwegen. Behandeling met systemische of inhalatiecorticosteroiden niet abrupt staken.

Bij hyper-ImmunoglobulineE-syndroom of allergische bronchopulmonaire aspergillose of bij de preventie van anafylactische reacties waaronder die reacties die worden veroorzaakt door voedselallergie is omalizumab niet onderzocht.

#### Conclusie:

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



#### **4.f. Gebruiksgemak**

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

### **5. Overige overwegingen**

#### **5.a. Kosten**

De apotheekinkoopprijs van 1 flacon omalizumab bedraagt € 408. Er is een DDD vastgesteld van 16 mg per dag ofwel 448 mg per 4 weken. De maximale dosering bedraagt 375 mg omalizumab per 2 weken. De DDD valt dus binnen de doseringsrange. Uitgaande van de DDD bedragen de kosten per jaar € 19.009.

#### **5.b. Bijzonderheden**

Omalizumab wordt om de 2 of 4 weken door de arts toegediend. Volgens de fabrikant kan dit voordelen hebben omdat patiënten regelmatig worden gevolgd hetgeen de therapietrouw bevordert.

16 weken na starten van een behandeling met omalizumab dienen patiënten te worden gecontroleerd door hun arts om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen voordat volgende injecties worden toegediend. De beslissing om het gebruik voort te zetten, dient te worden gebaseerd op de vraag of er een duidelijke verbetering in de totale astmacontrole te zien is.

De GINA guidelines plaatsen omalizumab bij de in stap 4 te gebruiken middelen. Volgens de Britse guidelines is de rol van omalizumab nog onduidelijk. Nederlandse richtlijnen hebben omalizumab nog niet opgenomen.

De behandeling van astma is een stapsgewijze behandeling. Indien goede controle gedurende 3 maanden gehandhaafd kan blijven wordt gewoonlijk getracht te behandeling af te bouwen (step down). Hoe hierbij om te gaan met de behandeling van omalizumab is nog niet duidelijk (in de klinische studies is uitsluitend de hoeveelheid inhalatiesteroid afgebouwd).

### **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van omalizumab**

#### **6.a. Claim van de fabrikant**

De therapeutische waarde van omalizumab is de voorgestelde plaats in de behandeling: add-on bij maximale behandeling van ernstig allergisch astma.

#### **6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Het toevoegen van omalizumab bij de maximale behandeling van ernstig allergisch astma geeft een significante vermindering van het aantal exacerbaties en verbetering van de kwaliteit van leven. Alleen bij patiënten met een totaal IgE  $\geq 76$  IE/ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van frequentie exacerbaties heeft omalizumab een meerwaarde.

### **7. CFH-advies**

#### **7.a. CFH Advies**

De behandeling met omalizumab moet alleen overwogen worden bij patiënten met overtuigend IgE-gemedieerd astma. Omalizumab kan worden toegepast bij volwassenen en adolescentie patiënten (12 jaar en ouder) met ernstig persistent allergisch astma en een verminderde

longfunctie, die ondanks voldoende hoge dosis inhalatiecorticosteroiden in combinatie met langwerkende beta2-agonisten en andere astmabehandeling slecht gecontroleerd is en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties. Na 16 weken dient het effect van omalizumab te worden geëvalueerd.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 mei 2006.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 7.B van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## 8. Literatuur

<sup>1</sup> National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

<sup>2</sup> NHG-standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. Huisarts Wet 2001; 44: 153-64

<sup>3</sup> NHG-standaard Astma bij kinderen (eerste herziening). Huisarts Wet 1998; 41: 130-43.

<sup>4</sup> British guideline on the management of asthma: A national clinical guideline. Rev. ed. London: British Thoracic Society, 2004. Zie ook: [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)

<sup>5</sup> NAEPP Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of asthma - update on selected topics 2002. Bethesda: National Institutes of Health, 2002. NIH publication no. 02-5075.

[www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma)

<sup>6</sup> Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005; 60: 309-16.

<sup>7</sup> EPAR Xolair®; <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>

<sup>8</sup> Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004; 59: 701-8

<sup>9</sup> Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobuline E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis. SOLAR. Allergy 2004; 59: 709-17.

<sup>10</sup> Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 184-90.

<sup>11</sup> Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J. 2001; 18: 254-61 Erratum in: Eur Respir J 2001; 18: 739-40.

<sup>12</sup> Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004; 34: 632-8.

<sup>13</sup> Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 154-9.

<sup>14</sup> Buhl R, Soler M, Matz J, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. Eur Respir J 2002; 20: 73-8.

<sup>15</sup> Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody in patents with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. Curr Med Res Opin 2001; 17: 233-40.

<sup>16</sup> Corren J, Casale T, Deniz Y, et al. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 87-90.

<sup>17</sup> Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics 2001; 108: E36.

<sup>18</sup> Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2.

<sup>19</sup> Bousquet J, Cabrera P, Berkman N et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005; 60: 302-8.

<sup>20</sup> Deniz YM, Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. Clin Rev Allergy Immunol. 2005; 29: 31-48.

<sup>21</sup> Buhl R, Hanf G, Soler M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. Eur Respir J. 2002; 20(5): 1088-94

<sup>22</sup> Finn A, Gross G, van Bavel J, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111(2):278-284.

## **Kostenprognose gebruik van omalizumab (Xolair®) bij ernstig persistent allergische astma in 2006/2007**

### **1. Inleiding**

CTG/Zaio heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor omalizumab (Xolair®) in 2006/2007. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

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

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

### **2. Uitgangspunten**

#### **2.1 Indicatie**

De conclusie over de indicatie waarvoor omalizumab een specifieke therapeutische waarde heeft komt overeen met de geregistreerde indicatie. Deze luidt: "Xolair® is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV<sub>1</sub> < 80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende beta2-agonist. De behandeling met Xolair® moet alleen overwogen worden bij patiënten met een overtuigend IgE-gemedieerd astma (zie rubriek 4.2)."

#### **2.2 Aantal patiënten**

De fabrikant heeft een schatting gemaakt van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met omalizumab volgens de geregistreerde indicatie. Hiervoor zijn twee benaderingen gekozen. Een raming op grond van een literatuurstudie en een pilotonderzoek dat is uitgevoerd door Pharmo.

##### *Aantal patiënten met astma*

De fabrikant stelt dat er op grond van gegevens uit het Nationaal Kompas Volksgezondheid van het RIVM 427.000 patiënten met enige vorm van astma zijn. Uit meer recente gegevens van dit Nationaal Kompas blijkt dat er in Nederland 519.000 patiënten zijn met enige vorm van astma<sup>2</sup>. De fabrikant stelt op grond van gegevens over de sterfte aan astma van het CBS dat 84,1% van deze gebruikers 12 jaar of ouder zijn. Gegevens van het GIP bevestigen dat van alle gebruikers van een geneesmiddel uit de groep van de middelen voor astma en copd (ATC-groep R03) circa 85% 12 jaar of ouder is. Er is in deze kostenprognose verder gerekend met 85%. Het aantal patiënten van 12 jaar en ouder met astma bedraagt dan naar schatting 441.000.

In het onderzoek van Pharmo wordt van het aantal personen tussen de 12 en 50 jaar met meer dan 1 voorschrift voor astmamedicatie uitgegaan. De afkapwaarde van 50 jaar is gekozen omdat boven de 50 jaar er een te grote kans op vervuiling van patiënten met COPD is. Hiermee wordt de groep astmapatiënten van 50 jaar en ouder op grond van methodologische beperkingen uitgesloten. Dit is een nogal grove benadering aangezien astma ook bij personen van 50 jaar en ouder voorkomt. Op basis van gegevens van het Nationaal Kompas Volksgezondheid en het CBS bedraagt de prevalentie van astma bij personen ouder dan 50 jaar circa 147.000. Wanneer dit aantal opgeteld wordt bij het aantal 12-49 jarigen astma zoals door Pharmo is geraamd van 388.136 patiënten bedraagt het totaal 535.000. Dat deze raming hoger uitvalt dan de cijfers van het RIVM wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat met de gehanteerde methodiek ook een groep COPD-patiënten in de analyse wordt meegenomen. In deze kostenprognose wordt dan ook uitgegaan van 441.000 patiënten met astma van 12 jaar en ouder.

#### *Percentage astma-patiënten met een ernstige allergische astma*

Op basis van een schatting van de American Thoracic Society (ATS), welke is gebaseerd op een publicatie uit 1993 wordt aangenomen dat maximaal 5% van de mensen met astma een ernstige vorm van astma heeft. Hoeveel van deze mensen een allergische vorm van astma hebben is niet precies bekend. Volgens de website van de American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) heeft 50 - 60% van de astma-patiënten een allergische vorm van astma. De fabrikant houdt in de kostenprognose 60% aan. In de GINA guidelines<sup>3</sup> wordt een percentage van 40 - 50% genoemd. In de kostenprognose wordt voor het percentage astmapatiënten met een allergische vorm een schatting van 50% gehanteerd.

In totaal bedraagt het percentage astmapatiënten met een ernstige vorm van allergisch astma volgens deze schatting maximaal 2,5%. Hierbij wordt impliciet aangenomen dat er geen verband is tussen het type astma en de ernst ervan.

#### *Percentage patiënten met een geschikte IgE-waarde*

Van de patiënten van 12 jaar en ouder met een ernstige allergische astma wordt een schatting van 52% - 72% gehanteerd. De onderbouwing van deze schatting is zeer matig, er wordt hierbij dan ook gerekend met een ruime spreiding.

#### *Percentage patiënten waarbij met bestaande medicatie de astma onder controle kan worden gehouden*

Op basis van gegevens uit het Pharmo kan worden geschat dat 82% van de patiënten met ernstige allergisch astma en een voldoende hoge IgE-spiegel afdoende behandeld kunnen worden met bestaande medicatie.

*Tabel 1: Overzicht van de belangrijkste parameters mbt het aantal potentieel met omalizumab te behandelen patiënten*

<b>Omschrijving</b>	<b>Percentage</b>	<b>Potentieel aantal gebruikers</b>
Aantal patiënten met astma	100 %	519.000
Aantal patiënten 12 jaar en ouder	85%	441.000
Aantal patiënten met ernstig allergisch astma	2,5%	11.000
Aantal patiënten met geschikte IgE-waarde	52% - 72%	5.740 - 7.940
Aantal patiënten dat niet goed kan worden behandeld met bestaande medicatie	18%	1.030 - 1.430

#### *Conclusie aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor behandeling met omalizumab*

Wanneer de aannames van de fabrikant worden doorgerekend, gecorrigeerd voor de meer actuele cijfers van het RIVM komt het aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor behandeling met omalizumab op 1.030 - 1.430. De fabrikant schat dat 50% van deze patiënten behandeld zullen worden met omalizumab. Voor een kostenprognose gaat het echter om een schatting van de omzet van het geneesmiddel wanneer het wordt ingezet bij de indicatie waarvoor

de CFH een therapeutische meerwaarde ziet, er wordt in deze kostenprognose dan ook uitgegaan van 100% potentieel gebruik bij de 1.030 tot 1.430 in aanmerking komende patiënten.

### **2.3 Dosering**

De dosering en doseringsfrequentie van omalizumab dient te worden bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE en het lichaamsgewicht. De dosis zal uiteindelijk tussen de 75 en 375 mg per patiënt bedragen. Op basis van niet in het dossier opgenomen gegevens uit een registratiestudie stelt de fabrikant dat een patiënt gemiddeld 441 mg (2,94 flesjes van 150 mg) omalizumab per 4 weken zal gaan gebruiken. Hierbij is ook een vrij grote spillagecomponent meegenomen aangezien omalizumab alleen verkrijgbaar is per 150 mg. Voor de doses van bijvoorbeeld 225 mg of 375 mg dient een halve flacon te worden weggegooid. Deze spillage is gezien de instructies voor gebruik niet te voorkomen en bedraagt gemiddeld circa 50 mg per 4 weken (10%).

### **2.4 Duur van de behandeling**

16 weken na starten van een behandeling met omalizumab dienen patiënten te worden gecontroleerd door hun arts om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen voordat volgende injecties worden toegediend. Deze beslissing dient te worden gebaseerd op de vraag of er een duidelijke verbetering in de totale astmacontrole te zien is. Volgens de fabrikant blijkt uit de niet in het dossier opgenomen registratiestudie dat 60% een excellente of goede respons op omalizumab had. 40% van de aanvankelijk met omalizumab behandelde patiënten stopt de behandeling na 16 weken. De patiënten bij wie de behandeling wel effect heeft zullen het gehele jaar worden behandeld.

### **2.5 Prijs van het geneesmiddel**

De apotheekinkoopprijs van een flacon omalizumab 150 mg bedraagt €407,61.

De gemiddelde kosten per patiënt waarbij behandeling met omalizumab doeltreffend is bedragen bij gemiddeld 2,94 flacons per 4 weken € 15.579,-. Voor een niet doeltreffende behandeling bedragen de kosten €4,793,- Gemiddeld bedragen de kosten per potentieel te behandelen patiënt €11.265,-

## **3. Kostenprognose**

Op basis van de hierboven gepresenteerde aannames bedragen de kosten van omalizumab potentieel tussen de 11,6 en 16,1 miljoen euro. Aangezien IgE ook een belangrijke rol speelt bij andere aandoeningen bestaat de mogelijkheid dat dit middel ook off-label gebruikt zal gaan worden. Met dit gebruik is in deze kostenprognose geen rekening gehouden. Deze kostenprognose beperkt zich tot het potentiële gebruik voor de indicatie waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld en waarvoor het middel op de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt geplaatst.

## **4. Conclusie**

De kosten van omalizumab per jaar worden op basis van een aantal aannames geschat op 11,6 tot 16,1 miljoen euro. Ondanks het onzekere karakter van de aannames kan op basis deze prognose worden geconcludeerd dat het waarschijnlijk is dat omalizumab voldoet aan het kostencriterium zoals vastgelegd in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

## 5. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport omalizumab (Xolair®), College voor zorgverzekeringen; Diemen, 2006
2. Smit HA (RIVM), Boezen HM (UMCG), Poos MJJC (RIVM). Hoe vaak komt astma voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Ademhalingswegen\ Astma, 10 maart 2006.
3. Asthma Gif. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA guidelines): NHLBI/WHO; 1995 (updated 2005). Report No.: NIH Publication No 02-3659.
4. Poos MJJC (RIVM). Prevalentie, incidentie, ziekenhuisopnamen en sterfte naar leeftijd en geslacht. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Ademhalingswegen\ Astma, 10 maart 2006.

# Vraagstelling Doelmatigheidstoets Omalizumab (Xolair®) bij ernstig persistent allergisch astma

## 1. Inleiding

Het CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van omalizumab (Xolair®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van omalizumab. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor omalizumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische waarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid (kosteneffectiviteit) van omalizumab in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

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

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

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

Op basis van de uitkomsten van het doelmatigheidsonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van omalizumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van omalizumab is uitgevoerd in PubMed met zoektermen 'omalizumab' of 'severe allergic asthma' in combinatie met 'cost-effectiveness' op 21 maart 2006. Van de vijf zoekresultaten betrof één manuscript een kosten-effectiviteitsstudie'. Deze studie is niet bruikbaar vanwege een andere patiëntenpopulatie, het ontbreken van een kostenutiliteitsanalyse, en het Amerikaanse gezondheidszorg perspectief.

Conclusie: het voor publicatie ingediende manuscript van de Zweedse kosteneffectiviteitsanalyse van omalizumab graag toevoegen. Voor de beoordeling van de doelmatigheid na ten hoogste drie jaar het literatuuronderzoek actualiseren, hierbij ook andere databases dan PubMed (bv. OHE-HEED) gebruiken.

### 3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van omalizumab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in omalizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Deze doelmatigheid in de praktijk bestaat conceptueel uit twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van omalizumab
- De doelmatige toepassing van omalizumab in de praktijk

De intrinsieke economische waarde van omalizumab wordt bepaald door de incrementele kosteneffectiviteitsanalyse. De eerste onderzoeksvraag is dan ook: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van omalizumab in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" De tweede onderzoeksvraag is "Hoe en bij wie wordt omalizumab in de klinische praktijk toegepast?"

Conclusie: de onderzoeksvragen zijn relevant en duidelijk weergegeven.

### 4. Onderzoeksopzet

#### 4.a. Geregistreerde indicatie

De conclusie over de indicatie waarvoor omalizumab een specifieke therapeutische waarde heeft komt overeen met de geregistreerde indicatie. Deze luidt: "Xolair® is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij volwassenen en adolescentie patiënten (12 jaar en ouder) met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1 <80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende beta2-agonist. De behandeling met Xolair® moet alleen overwogen worden bij patiënten met een overtuigend IgE-gemedieerd astma (EPAR<sup>2</sup>).

#### 4.b. Patiëntenpopulatie

De doelmatigheid wordt onderzocht bij volwassen en adolescentie patiënten (12 jaar en ouder) met ernstig persisterend allergisch astma die voldoen aan de criteria van de geregistreerde indicatie van omalizumab. Bij deze patiënten wordt omalizumab als aanvullende behandeling op de standaard therapie gegeven (conform de 1B tekst van omalizumab).

#### 4.c. Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is de standaardbehandeling die gegeven wordt aan patiënten met ernstig persistent astma vóórdat aanvullende behandeling met omalizumab mogelijk was. Deze behandeling bestaat uit hoge doses inhalatiecorticosteroiden, langwerkende beta2-agonisten, rescue behandeling met kortwerkende beta2-agonisten en eventueel theofylline, ipratropium, antileukotriënen en/of orale corticosteroiden (conform stap 4 van de NHG richtlijn<sup>3</sup> en de GINA richtlijn<sup>4</sup>).



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

Voor het vaststellen van de eerste onderzoeksvraag: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van omalizumab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?" is een kosteneffectiviteitsmodel beschikbaar.

Op basis van de 'pivotal' klinische studie INNOVATE<sup>5</sup> is een model opgesteld door MEDTAP international in samenwerking met internationale gezondheidseconomen. Dit model is gebruikt bij de vergoedingsaanvragen van omalizumab in België, Zweden en Schotland. Inmiddels wordt omalizumab vergoed in België en Zweden. De Zweedse resultaten zijn gepubliceerd in een 'peer-reviewed' tijdschrift. In het gevalideerde model worden de kosten en effecten van de standaardbehandeling van patiënten met ernstig persisterend astma vergeleken met die van de standaardbehandeling en additionele behandeling met omalizumab. Van het model is een Nederlandse versie beschikbaar, waarbij de effectiviteitsgegevens en de zorgconsumptie uit INNOVATE afkomstig zijn en Nederlandse kostprijzen zijn gebruikt. Een uitgebreide beschrijving van deze kosteneffectiviteitsanalyse en de resultaten is bijgevoegd<sup>6</sup>.

De tijdshorizon van het model is levenslang, passend bij de chronische ziekte astma. Op basis van de frequentie van exacerbatie en exacerbaties gerelateerde morbiditeit en mortaliteit worden QALYs berekend. De direct medische kosten zijn in het model geanalyseerd. Het model bevat de mogelijkheid voor het uitvoeren van scenario analyses en probabilistische sensitiviteitsanalyses.

De incrementele kosteneffectiviteitsratio is €39,215 per gewonnen QALY voor behandeling met omalizumab ten opzichte van standaardbehandeling alleen bij ernstig persisterend allergisch astma.

Uit de sensitiviteitsanalyses blijken de resultaten van het model met name gevoelig te zijn voor de exacerbatiefrequentie, het bepalen van de respons op omalizumab na 16 weken en de kosten van behandeling met omalizumab.

Voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag "Hoe en bij wie wordt omalizumab in de klinische praktijk toegepast?" is een vertaalslag van klinische studiegegevens naar de dagelijkse klinische praktijk nodig – van INNOVATE naar uitkomstenonderzoek. Op basis van het model zijn de kritische parameters die de kosteneffectiviteit beïnvloeden geanalyseerd. In het uitkomstenonderzoek is het relevant om gegevens voor deze kritische parameters in de praktijk te verzamelen.

Voorgesteld wordt de exacerbaties als uitkomstmaat te nemen in het uitkomstenonderzoek. Deze keuze wordt als volgt gemotiveerd: exacerbaties beïnvloeden de kwaliteit van leven en de overlevingskansen en hebben een grote impact op de kosten; de exacerbatiefrequentie is van invloed op de doelmatigheid (kosten/QALY). Het bepalen van de exacerbaties is relevant en ook praktisch goed uitvoerbaar. Naast exacerbaties zullen de werkelijke kosten van gebruik van omalizumab bepaald worden en de risicoreductie wat betreft de exacerbaties bij aanvullend gebruik van omalizumab.

Gebaseerd op haar ervaring vanuit de dagelijkse klinische praktijk en vanuit deelname in internationaal onderzoek naar ernstige allergische astma geeft de beroepsgroep NVALT aan dat het erg moeilijk is om genoeg patiënten te includeren in uitkomstenonderzoek.

Bovendien zal bij een gedeelte van de patiëntenpopulatie waarschijnlijk geen exacerbatie optreden tijdens de onderzoeksperiode.

De NVALT stelt voor als uitkomstparameter het oraal steroid-sparend effect mee te nemen, aangezien het cumulatief gebruik van orale corticosteroiden op de lange duur gepaard gaat met ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit. Het verminderen van de dosis orale steroiden heeft prioriteit bij deze patiëntenpopulatie.

Hoewel de uitkomsten van de doelmatigheid in QALYs zullen worden uitgedrukt, zullen in het uitkomstenonderzoek geen QALYs bepaald worden. Deze keuze wordt

beargumenteerde. De CFH is echter van oordeel dat een utiliteitsbepaling noodzakelijk is ter berekening van de QALYs en het uitvoeren van de kostenutiliteitsanalyse. In het gerefereerde artikel van Tsuchiya et al<sup>6</sup> wordt ingegaan op het omzetten ('mappen') van ziektespecifieke AQLQ data naar generieke EQ5D indices. Deze studie laat zien dat het mogelijk is AQLQ data naar EQ5D indices om te zetten, er is sprake van een robuuste relatie. Deze twee meetinstrumenten zijn echter ontwikkeld om verschillende concepten van kwaliteit van leven te meten. En, hoewel de functionele relatie tussen deze twee instrumenten stabiel is, introduceert deze methode een grote imprecisie in de verkregen utiliteiten. Verder is de methode totaal niet geschikt om utiliteiten te schatten op individueel niveau. De CFH is van oordeel dat een utiliteitsmeting op basis van de EuroQoL in het onderzoek moet worden meegenomen.

#### Conclusie:

De CFH acht de gekozen uitkomstmaten goed onderbouwd en pragmatisch gekozen. De CFH vindt dat het meenemen van de uitkomstparameter oraal steroïd-sparend effect relevant is. Verder is de CFH van oordeel dat een utiliteitsbepaling op basis van de EuroQoL noodzakelijk is ter berekening van de QALYs en het uitvoeren van de kostenutiliteitsanalyse.

De CFH wenst geïnformeerd te worden als er sprake is van publicatie van het Nederlandse model.

#### **4.e. Tijdschhorizon**

De analyseperiode van de modelstudie is 5 jaar en levenslang. In scenario analyses is het mogelijk de analyseperiode te variëren.

De voorgestelde tijdsduur voor het observationele onderzoek is 1 jaar per geïncludeerde patiënt (in totaal zullen 100 patiënten participeren per behandelingsstrategie; zie 4f)). In dit jaar wordt verwacht voldoende gegevens te kunnen verzamelen om een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid van omalizumab in de dagelijkse praktijk (zie 4f).

Conclusie: Een observatieperiode van één jaar per patiënt is praktisch goed uitvoerbaar binnen de beschikbare tijd voor het onderzoek (ong. 2 jaar); een voorwaarde is dat genoeg patiënten kunnen worden geïncludeerd, dit kan een probleem te zijn. De gegevens van het uitkomstenonderzoek zullen in het bestaande model geanalyseerd worden. De CFH is van oordeel dat in ieder geval de uitkomsten na een tijdsperiode van één jaar op basis van INNOVATE en op basis van de observationele studie vergeleken dienen te worden. Daarnaast dient een langere analyseperiode meegenomen te worden.

#### **4.f. Methode gegevens verzameling**

De gegevens voor het gebruik van omalizumab als aanvulling op de standaardbehandeling zullen in een prospectief onderzoek verzameld worden. De gegevens over de standaardbehandeling zullen in een retrospectief onderzoek verzameld worden.

#### Prospectief onderzoek

- De steekproef bevat 100 patiënten. Hiervoor is deelname van 20 longartsen nodig aangezien één longarts zo'n 2-10 patiënten met omalizumab zal gaan behandelen. De keuze voor deze steekproefgrootte dient onderbouwd te worden met een 'power'-analyse. Selectiebias kan op basis van de beschikbare informatie niet worden uitgesloten.
- Bij voorkeur worden patiënten geïncludeerd die langer dan één jaar onder behandeling van de betreffende longarts zijn.
- Op basis van een Case Report Form (CRF) zal de longarts gegevens verzamelen tijdens de gebruikelijke controle consulten. De patiënt wordt om toestemming gevraagd.

- De volgende gegevens worden verzameld in het CRF:
  - Bij start van de behandeling: diagnose; FEV1 (als aanwezig); totaal IgE ; onderhoudsbehandeling voor aanvang omalizumab therapie. De CFH acht het noodzakelijk dat de FEV1 wordt bepaald.
  - De NVALT stelt voor de inclusiecriteria als volgt aan te scherpen, met als doel de power van de studie te verhogen en het aantal exacerbaties in de onderzoekspopulatie ten gevolge van blootstelling aan vermijdbare allergenen te reduceren:
    - Patiënten moeten aangetoond astma hebben (FEV1 <80%, en IgE bepaling);
    - Patiënten moeten 2 exacerbaties hebben gehad in het afgelopen jaar
    - Blootstelling aan vermijdbare allergenen moet worden gereduceerd (hygiëne, geen huisdieren)
    - Patiënten onderzoeken op eventuele rhinosinusitis en die adequaat behandelen
    - Patiënten mogen geen actieve rokers zijn
  - Na 16 weken evaluatie van het behandel-effect: evaluatie en reden van staken
  - Zorgconsumptie ter bepaling van de direct medische kosten: gebruik omalizumab; gebruik onderhoudsbehandeling; specialistische consulten, ziekenhuisopnames en eerste hulp bezoek in verband met astma. De CFH hanteert het maatschappelijk perspectief conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. De aanvragende partij moet duidelijk onderbouwen waarom uitsluitend direct medisch kosten relevant zijn.
  - Exacerbaties
  - Vanuit de beroepsgroep aangedragen: het oraal steroïd-sparend effect (zie 4d)
- Elke patiënt wordt één jaar gevolgd. Op basis van de pragmatische studie van Ayres<sup>8</sup> worden ongeveer 100 exacerbaties in de omalizumab groep en 250 exacerbaties in de standaardbehandelingsgroep verwacht. Deze aantallen exacerbaties zijn groot genoeg om uitspraken te doen omtrent spreiding en puntschatting. De NVALT geeft aan dat het zeer moeilijk is genoeg patiënten met ernstige allergische astma te kunnen includeren in internationaal onderzoek. De fabrikant beschrijft dat de prospectieve studie onderdeel is van de Europese 'Xolair® international outcomes registry', deze internationale studie zal wellicht resulteren in genoeg patiënten.

#### Retrospectief onderzoek

- De steekproef omvat 100 patiënten. Zo mogelijk worden de longartsen die participeren in het prospectieve onderzoek gevraagd deel te nemen (controle inter-behandelaars variatie).
- Bij voorkeur worden patiënten geïncludeerd die ook in het prospectieve onderzoek participeren (controle inter-patiënt variatie).
- Op basis van een Patient Chart Review zullen de volgende gegevens worden vastgelegd:
  - zorgconsumptie ter bepaling van de direct medische kosten (zie boven)
  - het aantal klinisch significante exacerbaties
  - wenselijk: oraal steroïd-sparend effect (zie 4d)
- De observatieduur is één jaar (zie boven)

De gegevens uit het prospectieve en retrospectieve onderzoek zullen in een onderzoeksrapport worden gepresenteerd. In het rapport zal een uitspraak worden gedaan over de exacerbatiefrequentie en de medische consumptie vóór en ná introductie van omalizumab, en over het gebruik van omalizumab in de Nederlandse praktijk. De resultaten uit het observationele onderzoek zullen ook in het bestaande kosteneffectiviteitsmodel geanalyseerd worden en aldus vergeleken worden met de INNOVATE data. Verder geeft de fabrikant aan de resultaten van de pragmatische ETOPA studie in, het voor Nederland aangepaste, model te zullen analyseren. Deze resultaten geven

naast de analyse van de INNOVATE data een beeld van de intrinsieke waarde van omalizumab in de dagelijkse praktijk (op het tijdstip  $t=0$ ).

**Conclusie:** De CFH acht de opzet van het prospectieve en retrospectieve onderzoek duidelijk beschreven. In deze opzet is het mogelijk om de gewenste gegevens te verzamelen. De CFH vindt dat de uitkomstmaat oraal steroïd-sparend effect toegevoegd zou kunnen worden, de CFH adviseert dit af te stemmen met de NVALT.

De CFH is van oordeel dat een utiliteitsbepaling (EuroQoL) noodzakelijk is ter berekening van de QALYs utiliteitsanalyse (zie 4d). De CFH plaatst een kanttekening bij het aantal geïnccludeerde patiënten. Wanneer rekening wordt gehouden met non-responders op omalizumab, zullen beduidend minder exacerbaties waargenomen worden in de omalizumab groep (zie ook 6). De CFH adviseert in samenspraak met de NVALT de inclusiecriteria voor het uitkomstenonderzoek vast te stellen, waarbij de CFH adviseert de reeds gedane aanbevelingen over te nemen. De steekproefgrootte dient onderbouwd te worden met een 'power'-analyse.

De CFH hanteert het maatschappelijk perspectief conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. De aanvragende partij moet duidelijk onderbouwen waarom uitsluitend direct medisch kosten relevant zijn.

Op basis van het model, de prospectieve- en retrospectieve gegevens en de toepassing van omalizumab kan na ten hoogste drie jaar de doelmatigheid van omalizumab worden vastgesteld.

#### **4.g. Model**

Het model betreft een Markov model, waarin vier gezondheidstoestanden worden onderscheiden. In het model worden de kosten en effecten van de standaardbehandeling van patiënten met ernstig persisterend allergisch astma vergeleken met die van de standaardbehandeling en additionele behandeling met omalizumab.

Voor een uitgebreide beschrijving van het model en de Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyse en de resultaten hiervan wordt verwezen naar het bijgevoegde manuscript<sup>7</sup>.

**Conclusie:** De beschrijving van het kosteneffectiviteitsmodel levert een overzichtelijk beeld op van het model en de mogelijke analyses. Het model is bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid van omalizumab in de dagelijkse praktijk in Nederland. Voor het beoordelen van de doelmatigheid van omalizumab na ten hoogste drie jaar dient de elektronische versie van het model beschikbaar gesteld te worden, alsmede de inputparameters die gebruikt zijn voor de analyses, te weten de waarden vanuit INNOVATE uitgebreid met Nederlandse kostprijzen en de waarden vanuit het uitkomstenonderzoek (de observationele studie).

#### **4.h. Aanvullende gegevens**

De op basis van de klinische studiegegevens en de uitkomsten van het kosteneffectiviteitsmodel gedefinieerde uitkomstmaten voor de observationele studie lijken compleet. In samenspraak met de NVALT kan de uitkomstmaat oraal steroïd-sparend effect toegevoegd worden.

De omvang van de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor aanvullende behandeling met omalizumab berust op een berekening waarin een aantal aannames niet volledig kunnen worden onderbouwd. Het verdient aanbeveling in het uitkomstenonderzoek te onderzoeken of de betreffende aannames kunnen worden onderbouwd met Nederlandse gegevens – het betreft het aantal patiënten met een geschikte IgE waarde en het percentage patiënten dat ondanks optimale therapie niet te controleren zijn (zie tabel 8 van de aanvraag).

## 5. Uitvoerbaarheid

Het model is reeds aangepast voor de Nederlandse situatie, maar het betreft vooralsnog een eerste inschatting. Verdere aanpassingen voor de Nederlandse situatie zullen volgen. Het beantwoorden van de eerste onderzoeksvraag betreffende de intrinsieke waarde van omalizumab is hiermee gewaarborgd.

Voor het uitvoeren van de observationele studie, d.w.z. de dataverzameling middels een CRF door zo'n 20 longartsen, worden weinig problemen verwacht. Een aandachtspunt vormt voldoende regionale spreiding. Het CRF zal ontwikkeld worden door de fabrikant of een onafhankelijke partij.

Het uitkomstenonderzoek zal waarschijnlijk worden uitgevoerd door een onafhankelijke partij – een contract onderzoek organisatie of een universitaire instelling. Het analyseren en verwerken van de gegevens zal in samenwerking met de fabrikant plaatsvinden. Een en ander zal contractueel worden vastgelegd teneinde de onafhankelijkheid te waarborgen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek goed uitvoerbaar is. Het onderzoek is weloverwogen en pragmatisch van opzet. De voorgestelde uitvoering door een onafhankelijke partij heeft ook de voorkeur van de CFH.

## 6. Knelpunten en randvoorwaarden

De onervarenheid van alle betrokken partijen met doelmatigheidsonderzoek wordt als knelpunt genoemd.

Een randvoorwaarde voor het uitvoeren van het onderzoek is de medewerking van longartsen en patiënten. De NVALT ondersteunt de huidige aanvraag voor voorlopige opname van omalizumab op de lijst dure geneesmiddelen en individuele leden staan reeds in contact met de fabrikant over het uit te voeren doelmatigheidsonderzoek.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in bovenstaande en is positief over de betrokkenheid van de NVALT. De CFH voegt de volgende randvoorwaarde toe: het aantal geïncludeerde patiënten moet hoog genoeg zijn om de doelmatigheid van omalizumab in de dagelijkse praktijk vast te stellen. Het voorstel gaat uit van 100 patiënten per behandelingsstrategie en op basis van de pragmatische studieopzet van Ayres et al.<sup>8</sup> wordt geschat dat tijdens de observatieduur van één jaar tussen de 100 en 250 exacerbaties worden vastgelegd. Echter van de 100 patiënten die omalizumab krijgen heeft 40% kans op een non-respons (volgens INNOVATE). Dit houdt in dat slechts 60 patiënten een heel jaar omalizumab ontvangen en als gevolg hiervan zullen er ook minder exacerbaties worden gemeten in deze groep (ongeveer 150). De CFH adviseert de aanvrager in overleg met de NVALT de inclusiecriteria aan te scherpen, ten einde de power van de studie te verhogen en het aantal exacerbaties in de onderzoekspopulatie ten gevolge van blootstelling aan vermijdbare allergenen te reduceren.

## 7. Bestaand en lopend onderzoek

Er loopt momenteel een internationale post-marketing studie in de Verenigde Staten. In deze studie wordt de lange termijn klinische veiligheid en effectiviteit in de dagelijkse praktijk gemeten bij 5.000 omalizumab gebruikers en 2.500 patiënten met standaardbehandeling. Het is niet duidelijk of Novartis over deze gegevens kan beschikken.

Conclusie: Zo mogelijk kunnen deze gegevens in de uiteindelijke doelmatigheidsrapportage worden opgenomen.

## 8. Conclusie

De CFH acht de vraagstelling van de doelmatigheidstoets duidelijk beschreven. De gehanteerde benadering is accuraat. Aangezien de kritische parameters die de kosteneffectiviteit van omalizumab sterk beïnvloeden met behulp van het kosteneffectiviteitsmodel zijn vastgesteld, kan het uitkomstenonderzoek gericht worden uitgevoerd. Alleen voor de kritische parameters zijn nadere gegevens gewenst. Het beschreven onderzoek is dus pragmatisch en lijkt goed uitvoerbaar te zijn.

Aandachtspunten voor het onderzoek vormen: de grootte van de steekproef; het aantal patiënten met een geschikte IgE waarde; het percentage patiënten dat ondanks optimale therapie niet te controleren is; het oraal steroïd sparend effect; de utiliteitsbepaling ten behoeve van het vaststellen van de QALY en het uitvoeren van de kostenutiliteitsanalyse; het maatschappelijk perspectief van de doelmatigheid, hetgeen consequenties heeft voor de mee te nemen kostencategorieën.

Nadrukkelijk wijst de CFH op de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek<sup>9</sup> die ook gebruikt dienen te worden bij het vaststellen van de doelmatigheid van omalizumab in de dagelijkse praktijk.

Voor de beoordeling van de doelmatigheid dient het onderzoek duidelijk te worden beschreven en dient een elektronische versie van het model beschikbaar te zijn.

De CFH is van oordeel dat op basis van het model, de prospectieve- en retrospectieve gegevens, en de opmerkingen van de CFH hierover, de toepassing van omalizumab na ten hoogste drie jaar de doelmatigheid van omalizumab in de dagelijkse praktijk kan worden vastgesteld.

## 9. Literatuur

1. Oba Y. et al. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* (2004); 114(2): 265-269.
2. 1B/EPAR tekst Xolair® (omalizumab), Novartis Pharma 2005.  
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>.
3. NHG-standaard astma M27b. <http://nhg.artsennet.nl>.
4. Global initiative for asthma (GINA) Pocket guideline Global strategy for Asthma management and prevention. Updated 2005. <http://www.ginasthma.com/>.
5. Humbert M. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* (2005); 60: 309-316.
6. Tsuchiya A. et al. Deriving preference-based single indices from non-preference based condition-specific instruments: Converting AQLQ into EQ5D indices. *SCHARR Discussion Paper Series May 2002 ref:02/1*.
7. MEDTAP international at UBC. Report on the cost-effectiveness comparison of omalizumab add-on therapy vs. standard therapy (ICS+LABA) for severe persistent, uncontrolled asthma patients. January 11<sup>th</sup> 2006.
8. Ayres J.G. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobuline E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* (2004); 59: 701-708.
9. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie 2006. CVZ, Diemen.