

Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab (Mabcampath®) bij de indicatie chronische lymfocyttaire leukemie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel alemtuzumab (Mabcampath®) voor intraveneuze infusie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met combinatietherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Alemtuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie die zijn behandeld met alkylerende stoffen, zoals chloorambucil, en die na behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt. De registratie van alemtuzumab is gebaseerd op de resultaten van drie fase-II studies waarvan er twee gepubliceerd zijn. Alemtuzumab leidt bij circa één derde van de patiënten die gefaald hebben op fludarabinetherapie en behandeling met tenminste een alkylarend middel hadden ontvangen tot een respons welke ruim 8 maanden aanhoudt. Bij ruim de helft van de patiënten leidt therapie met alemtuzumab tot stabilisering van de ziekte. Alemtuzumab heeft een positief effect op de symptomen van de chronische lymfocyttaire leukemie, zoals lever en miltvergroting, vermoeidheid, lymfocytose, beenmerginfiltratie en vergroting van de lymfeklieren.

Bij therapie met alemtuzumab bij patiënten die al zijn behandeld met fludarabine en tenminste één alkylarend middel kwamen infusiegerelateerde bijwerkingen met griepachtige symptomen het meest frequent voor. Behandeling met alemtuzumab kan leiden tot ernstige bloedingen vanwege regelmatig optredende pancytopenie. Infecties komen bij chronische lymfocyttaire leukemie regelmatig voor, behandeling met alemtuzumab leidt tot een verdere verlaging van de weerstand vanwege vermindering van het aantal lymfocyten. Profylactische behandeling met antimicrobiële en antivirale middelen is dan ook aangewezen. Ernstige infecties komen met name bij non-responders voor, in enkele gevallen leidend tot overlijden.

Bij het gebruik van alemtuzumab moet rekening worden gehouden met het ontstaan van soms ernstige bijwerkingen en infecties. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die antihypertensiva krijgen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Alemtuzumab heeft als derdelijnsbehandeling een therapeutische meerwaarde bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabine geen volledige of een gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Alemtuzumab (Mabcampath®)
Samenstelling	Alemtuzumab is beschikbaar in flacons met 1 ml 30 mg/ml alemtuzumab oplossing voor intraveneuze infusie.
Geregistreerde indicatie	Alemtuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt.
Dosering	Alemtuzumab dient gedurende de eerste behandelingsweek te worden toegediend in oplopende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke dosis goed wordt getolereerd. Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week om de andere dag tot een maximum van 12 weken.
Werkingsmechanisme	Alemtuzumab is een gehumaniseerd IgG1-kappa monoklonaal antilichaam specifiek voor het lymfocytceloppervlaktglycoproteïne CD52. CD52 komt primair tot expressie aan het oppervlak van normale en maligne B-lymfocyten en T-lymfocyten, maar ook bij monocyten, thymocyten en macrofagen. Door binding van alemtuzumab aan CD52 ontstaat lysis van lymfocyten via complement-fixatie en antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Chronische lymfocyttaire celleukemie is de meest voorkomende leukemie in de westerse wereld². Chronische lymfocyttaire leukemie kent zowel een T-lymfocyttaire als een B-lymfocyttaire vorm. De B-lymfocyttaire vorm is verreweg de meest voorkomende vorm. De aandoening komt voornamelijk bij ouderen voor. De ziekte wordt veroorzaakt door proliferatie en accumulatie van maligne B-lymfocyten in het bloed resulterend in lymfocytose (verhoogd aantal lymfocyten in het bloed), lymfadenopathie (opgezette lymfeklieren) en hepatosplenomegalie (lever- en miltvergroting). Dit gaat vaak gepaard met vermoeidheid, gewichtsverlies en algehele malaise.

Chronische lymfocyttaire leukemie heeft een heterogeen beloop, bij circa 30% van de patiënten is de aandoening indolent en heeft het een langdurig goedaardig beloop waarbij de patiënt vaak sterft aan niet met de chronische lymfocyttaire leukemie samenhangende oorzaak. Een andere groep patiënten overlijdt binnen 2 tot 3 jaar na diagnose ten gevolge van de aan chronische lymfocyttaire leukemie gerelateerde complicaties, met name infecties. Het ziektestadium wordt bepaald met behulp van de criteria van Rai of de criteria van Binet welke in Europa het meest worden toegepast. Bij reeds behandelde patiënten vormen de leeftijd en het type respons op eerdere behandeling de belangrijkste prognostische factoren².

60% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie bevinden zich bij diagnose in Binet stadium A (Geen anemie, geen trombocytopenie, minder dan 3 vergrootte lymfeklieren) met een verwachte mediane overleving van 14 jaar. 30% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten bevinden zich in stadium B (als stadium A maar met meer dan 3

vergrote lymfeklieren) met een verwachte mediane overlevingsduur van 5 jaar. 10% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten bevindt zich ten tijde van de diagnose in stadium C (Anemie (Hb < 6,2 mmol/l) en/of bloedplaatjestelling < 100 x 10⁹/l) met een verwachte mediane overlevingsduur van 2,5 jaar. Circa 30-40% van de patiënten die zich bij diagnose in stadium A bevinden vertoont toch een relatief snelle klinische progressie waarvoor therapie noodzakelijk is. Deze patiënten overlijden vaak aan de gevolgen van chronische lymfocyttaire leukemie gerelateerde aandoeningen.²

De behandeling van chronische lymfocyttaire leukemie is afhankelijk van het ziektestadium. Voor patiënten in Binet-stadium A is therapie niet aangewezen. Deze patiënten hebben een levensverwachting welke overeenkomt met die van een voor leeftijd gecorrigeerde controlepopulatie. Monitoring van de ziekteactiviteit dient elke 3 tot 4 maanden plaats te vinden. De behandeling wordt doorgaans gestart op geleide van de klachten (organomegalie) en/of (pan)cytopenie³. Als 1^e-lijns behandeling wordt meestal chloorambucil gegeven, eventueel in combinatie met een corticosteroïd als predniso(lo)n. De 2^e-lijns behandeling bestaat tegenwoordig uit fludarabine (Fludara®), eventueel in combinatie met rituximab (Mabthera®). Wanneer patiënten na behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt komt alemtuzumab als derdelijns behandeling in aanmerking.

Er vindt veel onderzoek plaats naar de optimale behandelstrategie bij chronische lymfocyttaire leukemie. Enerzijds richt dit onderzoek zich op keuze van geneesmiddelen, en combinaties hiervan en dosering(schema's). Anderzijds wordt onderzoek gedaan naar verschillen in effectiviteit van de verschillende behandelingsstrategieën tussen patiënten die al dan niet bepaalde risicofactoren bezitten om zo tot een optimale op de patiënt toegesneden behandeling te komen. Zo loopt bijvoorbeeld een onderzoek naar de toepassing van fludarabine in combinatie met cyclofosfamide als 1^e-lijnsbehandeling. In dit onderzoek wordt in de controle-arm alemtuzumab toegevoegd (HOVON 68). Ook vindt op dit moment onderzoek plaats naar de effectiviteit van alemtuzumab toegevoegd aan de behandeling met fludarabine en cyclofosfamide in de tweede lijn.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De geregistreerde indicatie van alemtuzumab luidt: "Alemtuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt."

Alemtuzumab is een derdelijns middel voor patiënten die niet (meer) reageren op voorgaande therapie. De meest recente HOVON-richtlijn geeft als derdelijnsbehandeling na falen van tweedelijns fludarabine (al dan niet met cyclofosfamide) de keus tussen alemtuzumab en een combinatietherapie bestaande uit fludarabine met cyclofosfamide en rituximab.

De therapeutische waarde van alemtuzumab wordt in dit rapport dan ook bepaald ten opzichte van de combinatie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab.

Voor jongere patiënten in goede conditie kan ook worden overwogen om een 'reduced intensity' allogene stamceltransplantatie toe te passen als tweede- of derdelijnsbehandeling.

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 onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Pubmed op 7 augustus. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ("*alemtuzumab*"[Substance Name] OR *alemtuzumab*[Text Word]) AND ("*lymphocytic leukemia*"[Text Word] OR "*leukemia, lymphocytic*"[MeSH Terms] OR *lymphatic leukemia*[Text Word]) AND *randomized*[All Fields]. Deze search leverde geen aanvullende publicaties op ten opzichte van de studies die al in het dossier zijn opgenomen.

Een tweede search met de zoektermen: ("*chronic lymphocytic leukemia*"[Text Word] OR "*leukemia, lymphocytic, chronic*"[MeSH Terms] OR *chronic lymphatic leukemia*[Text Word]) AND

("fludarabine"[Substance Name] OR fludarabine[Text Word]) AND ("rituximab"[Substance Name] OR rituximab[Text Word]) AND ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR cyclophosphamide[Text Word]) OR (FCR[All Fields] AND randomized[All Fields]) leverde een aantal artikelen op waarin de resultaten werden beschreven van studies in chronische lymfocyttaire leukemie met combinatietherapie met pentostatine, cyclofosfamide en rituximab of combinatietherapie met fludarabine, cyclofosfamide en mitoxantron. Deze studies waren echter uitgevoerd met kleine patiëntenaantallen en worden in dit rapport verder niet besproken.

4. Therapeutische waarde

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

4.a Werkzaamheid en effectiviteit

Alemtuzumab is op basis van zeven studies bij chronische lymfocyttaire leukemie geregistreerd. Vier van deze studies betroffen fase II studies met betrekking tot farmacologie en dosering. Drie studies zijn opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van alemtuzumab aan te tonen. Dit betrof ongecontroleerde studies. Een directe vergelijking met een combinatie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab is niet beschikbaar zodat de therapeutische waarde bepaald is op basis van een indirecte vergelijking.

In de klinische studies met alemtuzumab als derdelijnsbehandeling bij chronische lymfocyttaire leukemie is de werkzaamheid en effectiviteit uitgedrukt in de mate van respons. Hiervoor werden de door de National Cancer Institute Working Group (NCIWG) opgestelde responscriteria⁴ gehanteerd. In onderstaande tabel staan de responscriteria weergegeven. Als primaire uitkomstmaat wordt de "overall response rate" (ORR) gebruikt. Dit is de som van de complete en partiële respons.

Tabel 1: NCIWG Respons criteria bij chronische lymfocyttaire leukemie

Complete respons (CR) Langer dan 2 maanden
<ul style="list-style-type: none"> - Geen afwijkingen bij lichamelijke evaluatie (lymfeklieren, lever, milt) en röntgenfoto. - Geen constitutionele symptomen - Lymfocyten $\leq 4,000/\mu\text{l}$ - Neutrofielen $\geq 1,500/\mu\text{l}$ - Bloedplaatjes $> 100,000/\mu\text{l}$ - Hemoglobine $> 6,8 \text{ mmol/l}$ (zonder bloedtransfusie) - Beenmerg normolcelluair, rekening houdend met de leeftijd, minder dan 30% lymfe, geen nodules, indien hypocelluair beenmerg, herhaling van de bepaling na 4 weken.
Partiële respons (PR) Langer dan 2 maanden
<ul style="list-style-type: none"> - Een $\geq 50\%$ afname in lymfocytentelling ten opzichte van de uitgangswaarde en - Een $\geq 50\%$ afname van de lymfkliervergroting ten opzichte van de uitgangssituatie en/of - Een reductie van lever/milt van minimaal 50% ten opzichte van de uitgangswaarde, plus ≥ 1 van de volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Neutrofielen $\geq 1,500/\mu\text{l}$ of een 50% reductie tov de uitgangswaarde. - Bloedplaatjes $> 100,000/\mu\text{l}$ of een 50% reductie tov de uitgangswaarde. - Hemoglobine $> 6,8 \text{ mmol/l}$ of een 50% reductie tov de uitgangswaarde (zonder bloedtransfusie) - Een complete respons met blijvende lymfeklieren wordt als nodulaire partiële respons geïnclassificeerd. - Een complete respons met persisterende anemie of trombocytopenie ten gevolge van toxiciteit van de toegediende geneesmiddelen wordt geïnclassificeerd als partiële respons waarbij prospectief gemonitord wordt.
Progressieve ziekte (PD)
<ul style="list-style-type: none"> - Minimaal 50% toename in de som van het product van (verandering in de diameter van) tenminste 2 knopen op twee opeenvolgende momenten met een tussentijd van minstens 2 weken. (tenminste 1 knoop moet tenminste 2 cm of groter zijn); nieuwe lymfeklieren - Meer dan 50% toename in grootte van lever en milt of nieuwe palpabele organomegalie. - Tenminste 50% toename van de lymfocytentelling tot $\geq 5,000/\mu\text{l}$. - Transformatie tot een meer agressieve histologie (bijvoorbeeld Richters syndroom of prolymfocyttaire leukemie met $\geq 55\%$ prolymfocyten)
Stabiele ziekte (SD)
<ul style="list-style-type: none"> - Alle andere situaties

Naast het type respons zijn ook de tijd tot respons, duur van de respons, mediane tijd tot progressie en overleving in de klinische studies met alemtuzumab bepaald. In onderstaande tabel staan de belangrijkste uitkomsten van de drie studies naar de werkzaamheid en veiligheid van alemtuzumab weergegeven.

Tabel 2: Overzicht van de studies met alemtuzumab bij chronische lymfocyttaire leukemie en hun belangrijkste uitkomsten.

Studie, behandelduur	Studiepopulatie	N	Uitkomst	
			Respons (absoluut, (%))	Respons (duur, maanden)
CAM-211, 4-12 wkn (Keating et al 2002 ^a)	Patiënten die behandeld waren met alkylerende middelen en waarbij behandeling met fludarabine gefaald had.	93	CR: 2 (2,2%) PR: 29 (31,2%) SD: 50 (53,8%) PD: 8 (8,6%) Missing: 4 (4,3%) ORR: 31 (33,3%) 95% BI %ORR: 24-44	mTTR ^a : 1,5 Duur : 8,7 TTP ^b : 9,5* mTTS ^c : Niet bereikt**
125-009-C-92 (009), 8 – 16 wkn. (Rai et al 2002)	Patiënten die hadden gefaald op eerstelijns fludarabine en andere chemotherapie of tweede/derdelijns fludarabine	24	CR: 0 PR: 8 (33,3%) SD: 6 (25%) PD: 6 (25%) Missing: 4 (16,7%) ORR: 8 (33,3%) 95% BI %ORR: 16-55	mTTR ^a : 3,9 Duur : 15,4 TTP ^b : 19,6 mTTS ^c : 35,8
125-005-C-92 (005), max. 12 wkn.	Patiënten die hadden gefaald op eerstelijns fludarabine en andere chemotherapie	32	CR: 0 PR: 9 (28,1%) SD: 14 (43,8%) PD: 8 (25%) Missing: 1 (3,1%) ORR: 9 (28,1%) 95% BI %ORR: 14-47	mTTR ^a : 3,8 Duur : 7,1 TTP ^b : 10,3 mTTS ^c : 44,3

^a mTTR: mediane tijd tot respons

^b TTP: mediane tijd tot progressie, andere therapie of overlijden van de responders.

^c mTTS: mediane overleving responders

* Drie van de 31 responders waren bij analyse nog in remissie.

** Mediane overleving van de responders aan het einde van de analyseperiode bedroeg 32 maanden.

De studie van Keating et al⁵ (CAM-211) betrof een in Europa en de Verenigde Staten uitgevoerd ongecontroleerd prospectief fase-II onderzoek naar de werkzaamheid, effectiviteit en klinische betekenis van de inzet van alemtuzumab. Het betrof patiënten die behandeld waren met alkylerende middelen en waarbij therapie met fludarabine heeft gefaald. In totaal zijn 93 patiënten in het onderzoek geïnccludeerd met een mediane leeftijd van 66 jaar. 45 van deze patiënten hadden geen partiële of complete respons op fludarabine-therapie. Patiënten werden behandeld volgens een dosisescalatie schema waar bij uitblijven van infusiegerelateerde bijwerkingen de dosis tot driemaal per week 30 mg werd opgevoerd. De maximale behandelduur bedroeg 12 weken.

De overall response rate bedroeg 33% (n=31) (95% BI:24-44). Van de 93 patiënten vertoonden 29 een partiële en 2 een complete respons. 6 van 29 partiële responders (21%) voldeden aan de criteria voor complete respons maar vertoonden pancytopenie. Nog eens 5 van 29 partiële responders (17%) vertoonden een nodulaire partiële respons. De respons bij patiënten die nooit gerepondeerd hadden op fludarabine-therapie bedroeg 29%. Van de patiënten die wel een respons hadden vertoond op fludarabine-therapie vertoonden 38% een respons. De hoogste respons werd gezien in patiënten met Rai-ziektestadium I-III (respectievelijk 40,44 en 50%). Bij 54% van de patiënten trad stabilisering van de ziekte op.

De mediane vervolgduur bedroeg 29 maanden. 35% van de patiënten waren na 29 maanden nog in leven. Van 3 patiënten zijn geen gegevens over de overleving bekend. 59% van de patiënten overleed ten gevolge van de leukemie, bij 27% van de patiënten werd het overlijden veroorzaakt of gecompliceerd door infecties. De mediane overleving bedroeg 16 maanden (95% BI: 11,8 – 21,9) 19 (61%) van de 31 responders waren nog in leven 21 – 30 maanden na alemtuzumab-therapie. Naast de respons is ook het effect van de behandeling met alemtuzumab op de symptomen van de chronische lymfocyttaire leukemie gemeten. In 76% van de patiënten verdwenen de symptomen van de ziekte of de vermoeidheid geheel. (responders 100%, non-responders 67%). In 55% van de

patiënten met massieve miltvergroting verdween deze na behandeling met alemtuzumab (responders 90 non-responders 37%). Bij 49% van de patiënten werd ook een verbetering van de anemie vastgesteld (responders 73%, non-responders 39%).

Rai

Rai et al⁶ (009) voerden een fase-II onderzoek in 6 centra in de Verenigde Staten uit waarin de werkzaamheid en veiligheid van alemtuzumab werd onderzocht bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie die geen respons hadden op fludarabine of waar binnen 6 maanden na eerdere respons een terugval plaatsvond. In totaal werden 24 patiënten geïncludeerd. 22 van deze patiënten waren naast de therapie met fludarabine ook met een alkylarend middel behandeld. 13 patiënten (54%) hadden geen respons op fludarabine, 4 patiënten (17%) hadden terugval binnen 6 maanden na eerdere respons op fludarabine en 7 patiënten (29%) waren gevoelig voor fludarabine. Patiënten werden behandeld volgens een dosis-escalatie schema waar bij uitblijven van infusiegerelateerde bijwerkingen de dosis tot driemaal per week 30 mg werd opgevoerd. De maximale behandelduur bedroeg 16 weken.

8 patiënten (33% 95% BI: 16-55%) vertoonden een partiële respons op behandeling met alemtuzumab. Complete responses werden niet waargenomen. Bij 6 patiënten trad stabilisatie van de ziekte op. De mediane tijd tot respons bedroeg 3,9 maanden met een spreiding van 1,6 tot 5,3 maanden. De mediane responsduur bedroeg 15,4 maanden met een spreiding van 4,6 – 38,0+ maanden. Bij de responders bedroeg de mediane tijd tot progressie 19,6 maanden. Voor de gehele studiepopulatie bedroeg de mediane tijd tot progressie 7,1 maanden. De mediane overlevingstijd bedroeg 35,8 maanden bij responders en 27,5 maanden in de gehele studiepopulatie.

O05

De resultaten van de niet gepubliceerde studie (005) bij 32 patiënten die hadden gefaald op eerstelijns behandeling met fludarabine en andere chemotherapie bevestigen het beeld van de werkzaamheid van alemtuzumab. De overall respons bedroeg 28%, de mediane tijd tot respons 2,8 maanden. De mediane duur van de respons was 7,1 maanden en de mediane tijd tot progressie 10,3 maanden. De mediane overleving van de responders bedroeg 44,3 maanden.

Fludarabine, cyclofosfamide en rituximab

De werkzaamheid en veiligheid van chemotherapie met een combinatie van fludarabine, cyclofosfamide en rituximab werd onderzocht in een ongecontroleerde studie van Wierda et al⁷ bij 177 patiënten die gefaald hadden of een terugval vertoonden na tenminste één eerdere therapie. 145 patiënten hadden in een eerder stadium fludarabine ontvangen, waarvan 33 patiënten fludarabine refractair waren. Patiënten kregen 25 mg/m² fludarabine en 250 mg/m² cyclofosfamide op dag 2 en 4 van de eerste kuur en op dag 1 tot 3 van de volgende 5 kuren. Op de eerste dag van de eerste kuur kregen de patiënten 375 mg/m² rituximab i.v., tijdens de volgende 5 kuren 500 mg/m².

De totale respons in de groep patiënten die refractair waren voor fludarabine bedroeg 58%. 2 patiënten (6%) hadden een complete respons, 3 patiënten (9%) hadden een nodulaire partiële respons, en 14 patiënten (42%) een partiële respons. De gegevens over de responsduur, tijd tot progressie en de overleving worden in deze studie niet uitgesplitst naar voorbehandeling weergegeven. Hierdoor is het niet mogelijk om voor de fludarabine refractaire patiënten een uitspraak te doen over de duur van de respons, tijd tot progressie en het effect op de overleving.

Discussie werkzaamheid en effectiviteit

Op basis van de twee gepubliceerde studies met alemtuzumab bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie kan worden geconcludeerd dat voor patiënten waarvoor tot nu toe nog geen adequate therapie beschikbaar was, een nieuwe werkzame behandelingsmogelijkheid beschikbaar is gekomen. De responspercentages zijn absoluut gezien niet erg hoog, maar wanneer in aanmerking wordt genomen dat deze patiënten in de praktijk waren uitbehandeld is een overall respons van 33% geen slecht resultaat. Met een mediane tijd tot progressie van ruim 9 maanden en een gemiddelde responsduur van ruim 8 maanden bedroeg de gemiddelde overleving in de studie met het grootste aantal deelnemers aan het einde van de vervolgduur 32 maanden voor de responders en 16 maanden voor de gehele studiepopulatie. Daarnaast trad er in een groot deel

van de patiënten aanzienlijke verbetering op in de symptomen van de ziekte, zoals lever en miltvergroting, vermoeidheid, lymfocytose, beenmerginfiltratie en vergroting van de lymfeklieren.

Het is opvallend dat in de studie van Rai ea. de mediane tijd tot respons, responsduur en de mediane tijd tot progressie beduidend hoger waren dan in de studie van Keating ea. Het overall responspercentage was echter in beide studies gelijk. Waarschijnlijk worden deze verschillen veroorzaakt door heterogeniteit tussen de patiëntenpopulaties. Zo hadden de patiënten in de studie van Keating ea. over het algemeen meer voorafgaande therapieën gekregen. De behandeling met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab heeft in één studie waarin 33 patiënten waren opgenomen die refractair waren voor eerdere fludarabinetherapie goede responspercentages laten zien. Gegevens over de duur van de respons, overleving en tijd tot progressie worden echter niet gerapporteerd, ook de informatie over de verdere voorbehandeling en ziektestadium van deze categorie patiënten ontbreekt. Verder onderzoek zal over de werkzaamheid van deze therapie uitsluitsel moeten geven.

Conclusie

Alemtuzumab leidt bij circa één derde van de patiënten die gefaald hebben op fludarabine-therapie en behandeling met tenminste 1 alkylerend middel tot een respons welke ruim 8 maanden aanhoudt. Bij ruim de helft van de patiënten leidt therapie met alemtuzumab tot stabilisering van de ziekte. Alemtuzumab heeft een positief effect op de symptomen van de chronische lymfocyttaire leukemie. Er zijn vooralsnog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de therapeutische waarde van de behandeling met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab.

4.b Bijwerkingen

De bijwerkingen van alemtuzumab bestaan voornamelijk uit infecties vanwege de immunosuppressie en infusiegerelateerde bijwerkingen die met name bij het begin van de behandeling optreden, waarschijnlijk door antilichaam geïnduceerde afgifte van cytokinen. Daarnaast treden hematologische bijwerkingen en infecties op. In de drie registratie-studies met alemtuzumab gaven bijwerkingen bij 28 tot 38% van de patiënten aanleiding tot het staken van de behandeling, het laagste percentage werd gevonden in de studie waarbij patiënten profylactisch met antimicrobiële en antivirale middelen werden behandeld.

Infusie gerelateerde bijwerkingen

In de studies met alemtuzumab werden infusiegerelateerde bijwerkingen met griepachtige symptomen zoals koorts, stijfheid, misselijkheid, braken en uitslag van veelal lichte tot gemiddelde ernst gemeld. De incidentie van infusiegerelateerde bijwerkingen verminderde gedurende verdere behandeling en ernstige of zeer ernstige bijwerkingen kwamen na de eerste week bijna niet meer voor. Bij de meeste patiënten kon de beoogde dosisverhoging binnen 3-7 dagen worden bereikt.

Hematologische bijwerkingen

Tijdens de behandeling met alemtuzumab kunnen ernstige bloedingen voorkomen. Één patiënt ontwikkelde trombocytopenische purpura. Pancytopenie komt regelmatig voor en kan ernstig zijn. Deze cytopenie verdween bij de meerderheid van de patiënten binnen twee maanden na staken van de behandeling met alemtuzumab. Ook een positieve Coombs test (aanwezigheid van antilichamen tegen rode bloedcellen) werd regelmatig gezien.

Infecties

Chronische lymfocyttaire leukemie gaat gepaard met een algehele immuunsuppressie. Behandeling met cytostatica gaat gepaard met een verdere verslechtering van het afweersysteem. Bacteriële en virale infecties komen dan ook zeer regelmatig voor (ca. 80%) en vormen bij circa 60% van de patiënten de primaire doodsoorzaak. Ernstige infecties kwamen in de studies met alemtuzumab het meest voor bij patiënten die niet responderen. Zo trad een ernstige infectie op in 6 van de 48 responders en bij 36 van de 101 non-responders. De meest voorkomende infectie was longontsteking. Ernstige bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die niet profylactisch met antimicrobiële en antivirale middelen werden behandeld. Patiënten die therapie met alemtuzumab

ontvangen dienen dan ook profylactisch behandeld te worden met antibacteriële en antivirale medicatie.

Sterfte

15 van de 149 patiënten die zijn geëvalueerd in het kader van de registratie overleden binnen 30 dagen na staken van alemtuzumab-therapie. 8 van deze gevallen werden toegeschreven aan de behandeling met alemtuzumab.

Conclusie

Bij therapie met alemtuzumab bij patiënten die al zijn behandeld met fludarabine en tenminste één alkylenderend middel komen infusiegerelateerde bijwerkingen met griepachtige symptomen het meest frequent voor. Deze bijwerkingen treden vooral op in het begin van de behandeling. Behandeling met alemtuzumab kan leiden tot ernstige bloedingen vanwege regelmatig optredende pancytopenie, welke na staken van de therapie veelal herstelt. Infecties komen bij chronische lymfocyttaire leukemie regelmatig voor, behandeling met alemtuzumab leidt tot een verdere verlaging van de weerstand vanwege vermindering van het aantal lymfocyten. Profylactische behandeling met antimicrobiële en antivirale middelen is dan ook aangewezen. Ernstige infecties komen met name bij non-responders voor, in enkele gevallen leidend tot overlijden.

4.c Kwaliteit van leven

In de beschreven studies is het effect van behandeling met alemtuzumab op de kwaliteit van leven niet gemeten. Wel blijkt uit de verschillende studies met alemtuzumab dat bij een groot deel van de patiënten een aanzienlijke verbetering optrad in de symptomen van de ziekte, zoals lever en miltvergroting, vermoeidheid, lymfocytose, beenmerginfiltratie en vergroting van de lymfeklieren.

4.d Ervaring

Ten tijde van de registratie waren resultaten van 21 studies met alemtuzumab beschikbaar, waarvan 7 bij chronische lymfocyttaire leukemie. Alemtuzumab is sinds juli 2001 geregistreerd in de EU, in 2004 en 2005 werden samen bijna 90.000 verpakkingen alemtuzumab omgezet. De ervaring is voldoende.

4.e Toepasbaarheid

Alemtuzumab moet worden toegepast onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van deze middelen. Patiënten dienen voorafgaand aan de eerste dosis bij elke escalatie en voorafgaand aan latere infusie premedicatie te ontvangen met een geschikt antihistaminicum en een geschikt analgeticum zoals paracetamol. Daarnaast dienen patiënten tijdens en na de gehele behandeling antimicrobiële en antivirale middelen toegediend te krijgen. Volgens de HOVON bestaat de infectieprofylaxe uit cotrimoxazol 480 mg dd (pneumocystis) en valacyclovir 500 mg 2 dd (herpes).

Er is geen onderzoek met alemtuzumab uitgevoerd bij kinderen en adolescenten en bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Alemtuzumab is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve systemische infectie of HIV, actieve secundaire maligne tumoren en tijdens zwangerschap of borstvoeding. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die antihypertensiva ontvangen omdat bij deze patiënten myocardinfarct en hartstilstand zijn gezien.

Monitoring van het cytomegalovirus is vereist. Dit gebeurt met een PCR bepaling. De frequentie staat ter discussie. In de HOVON trial over chronische lymfatische leukemie in de eerste lijn is gekozen voor wekelijkse monitoring, gedurende de eerste 3 cycli, daarna om de week en na afsluiting van de behandeling maandelijks; Daarnaast is ook Epstein-Barr virus monitoring nodig, eveneens met behulp van PCR. De frequentie is maandelijks gedurende de eerste 3 cycli in de HOVON trial.

Conclusie

Alemtuzumab kan aan de meeste voor behandeling in aanmerking komende patiënten worden gegeven. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die antihypertensiva ontvangen.

4.f Gebruiksgemak

Alemtuzumab wordt via intraveneuze infusie (poli)klinisch toegediend.

5. Overige overwegingen

5.a Kosten

Alemtuzumab dient gedurende de eerste behandelingsweek te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke dosis goed wordt getolereerd. Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week om de andere dag tot een maximum van 12 weken.

Bij een volledige kuur alemtuzumab gebruiken patiënten in totaal 36 flacons met 30 mg alemtuzumab. De apotheekinkoopprijs bedraagt €1.580,- per 3 flacons. Een volledige kuur alemtuzumab kost 12 x € 1.580,- = € 18.960,-.

Tabel 4 Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per kuur van 12 weken
Alemtuzumab (Mabcampath®) 3 flacons met 1 ml 30mg/ml alemtuzumab	€ 1.580,-	3 maal per week 30 mg	€ 18.960,-.

5.b Subcutane toediening

Met subcutane toediening van alemtuzumab is nog niet veel ervaring opgedaan. In een fase II studie van Ludin⁸ is alemtuzumab subcutaan toegediend als eerstelijns behandeling. De subcutane toediening ging bij 90% van de patiënten gepaard met voorbijgaande irritatie rond de plaats van injectie. De individuele dosisescalatie verliep daardoor langzamer dan met intraveneuze toediening. De met infusie gepaard gaande bijwerkingen zoals stijfheid, uitslag, misselijkheid, dyspneu en hypotensie waren echter zeldzaam. Er lopen nog verschillende studies met subcutaan toegediend alemtuzumab, de fabrikant verwacht dat deze resultaten in de nabije toekomst een registratie van de subcutane toedieningsroute mogelijk maken.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van alemtuzumab

6.a Claim van de fabrikant

Conform de HOVON behandelrichtlijn³ kan alemtuzumab als derdelijnsbehandeling worden ingezet bij de behandeling van patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie die geen respons vertoonden op eerdere fludarabinetherapie of die binnen zes maanden na deze therapie progressie vertoonden.

6.b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH onderschrijft de door de fabrikant geclaimde plaats van alemtuzumab in de behandeling van patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie.

7. CFH-advies

Alemtuzumab heeft als derdelijnsbehandeling een therapeutische meerwaarde bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na

behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt.

8. Literatuur

1. EPAR alemtuzumab (Mabcampath®) EMEA London 2006.
2. Kater, A.P, Oers, M.H.J. van; Chronische lymfocyttaire leukemie: hoog tijd voor een op het risico afgestemd beleid. NtvG 2003;18 januari;147(3).
3. Faber L.M. ea.l: Behandeling van het indolente non-Hodgkin lymfoom: Een richtlijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON).
4. Cheson BD ea.: National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996;87:4990-4997.
5. Keating MJ, ea.; Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood. 2002 May 15;99(10):3554-61.
6. Rai ea.; Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. J Clin Oncol. 2002 Sep 15;20(18):3891-7.
7. Wierda W, ea.: Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclofosfamide and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia; J. Clin. Oncol;23;(16);4070-78.
8. Lundin ea.: Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL).Blood 2002;100(3);768-73.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 augustus 2006.

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

Kostenprognose van opname van alemtuzumab (Mabcampath®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen.

1. Inleiding

CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor alemtuzumab (Mabcampath®) in 2007-2008. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

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

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

2. Uitgangspunten

De CFH ziet voor alemtuzumab een therapeutische meerwaarde als derdelijnsbehandeling bij patiënten met chronisch lymfocytair lymfoom die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabine geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt¹. Dit komt overeen met de geregistreerde indicatie. Er wordt veel onderzoek uitgevoerd naar de waarde van alemtuzumab in eerdere behandellijnen en in combinaties met andere chemotherapeutica.

3. Kostenprognose

Aantal patiënten

Chronische lymfocytair leukemie is de bij volwassenen meest voorkomende vorm van leukemie in de Westerse wereld. In Nederland worden er volgens de gegevens van de integrale kankercentra circa 521 gevallen per jaar gediagnosticeerd. De behandeling van chronische lymfocytair leukemie wordt gestart op geleide van de klachten. Bij geen goede respons of recidief binnen 6 maanden na behandeling dient te worden overgegaan tot de volgende lijn van behandeling. Bij patiënten onder de 65 jaar (circa 40% van de incidentie gevallen ten tijde van diagnose) in een goede conditie dient een 'reduced intensity' allogene stamceltransplantatie te worden overwogen in de 2^e of 3^e lijn van behandeling. Dit is het geval wanneer sprake is van matige respons en/of snelle recidieve na eerdere therapie (hoog-risico patiënten)³.

De aanvragende partij verwacht dat op basis van de conditie, leeftijd, prognose van de ziekte en de wens van de patiënt zelf, niet iedereen zal starten met behandeling. De HOVON schat dat 30% van de patiënten niet zal starten met enige vorm van behandeling. Voor patiënten die (buiten studieverband) starten met behandeling is de 1^e-lijnsbehandeling chloorambucil (Leukeran®). (n=365). Vrijwel iedere patiënt die gestart is met behandeling van chronische lymfocytair leukemie zal uiteindelijk doorgaan met vervolgbehandeling. Naar schatting van de HOVON ziet circa 5% van de patiënten af van verdere behandeling na een recidief of bij het uitblijven van respons. Hierdoor komen circa 346 patiënten in aanmerking voor tweedelijnsbehandeling met fludarabine. Naar schatting komt circa 95% van deze patiënten (n=329) in aanmerking voor derdelijnsbehandeling met alemtuzumab.

Volgens de aanvragende partij zal nog eens 95% van de patiënten die als derdelijnsbehandeling behandeld worden met alemtuzumab ook een vierdelijns therapie met alemtuzumab ontvangen. Waarop deze aanname is gebaseerd is niet duidelijk. Ook kunnen vraagtekens gezet worden bij deze aanname. Enerzijds zijn er geen gegevens bekend over de werkzaamheid van alemtuzumab bij herhaalde toepassing. Anderzijds doet het overall responspercentage van 33% gecombineerd met een stabilisering van de ziekte bij ruim 50% van de patiënten vermoeden dat ook een vierdelijnsbehandeling met alemtuzumab een potentieel positief effect zal hebben op tenminste de ziektesymptomen en wellicht de overleving. Gezien het gebrek aan bewijs over deze toepassing, de geregistreerde indicatie en de conclusie ten aanzien van de therapeutische waarde beperkt deze kostenprognose zich tot de potentiële kosten bij gebruik van alemtuzumab in de derde lijn. (n=329)

Klinische studies

De HOVON richtlijn geeft aan de patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie bij voorkeur dienen te worden behandeld in studieverband. In het dossier wordt met de in studieverband behandelde groep patiënten echter geen rekening gehouden.

Duur van de behandeling en kosten

Alemtuzumab dient gedurende de eerste behandelingsweek te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke dosis goed wordt getolereerd. Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week om de andere dag tot een maximum van 12 weken.

Bij een volledige kuur alemtuzumab gebruiken patiënten in totaal 36 flacons met 30 mg alemtuzumab. De apotheekinkoopprijs bedraagt € 1.580,- per 3 flacons. Een volledige kuur alemtuzumab kost $12 \times € 1.580,- = € 18.960,-$.

Vanwege het optreden van, soms ernstige, bijwerkingen is het niet aannemelijk dat alle patiënten een volledige kuur afmaken. Daarnaast wordt bij patiënten die gedurende de kuur een complete respons vertonen of bij wie tijdens behandelkuur progressie van de ziekte optreedt de behandeling met alemtuzumab gestaakt. In de studie van Keating ea.⁴ voltooiden 70% van de patiënten een complete behandelkuur van 12 weken. In deze kostenprognose wordt aangenomen dat 30% van de patiënten waarbij behandeling met alemtuzumab wordt gestart gemiddeld een halve kuur ontvangen.

3. Kostenprognose

Per jaar komen er circa 329 patiënten in aanmerking voor derdelijnsbehandeling met alemtuzumab. Per volledig voltooide kuur (circa 70% van de patiënten, n=230) kost deze behandeling € 18.960,-. Voor de patiënten die geen volledige kuur afmaken kost een halve kuur gemiddeld € 9.480,- (circa 30% van de patiënten, n=99).

De geprognosticeerde kosten voor alemtuzumab bedragen per jaar circa 5,3 miljoen euro. Alemtuzumab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

4. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab (Mabcampath®) bij chronische lymfocyttaire leukemie. College voor zorgverzekeringen 2006. Diemen,
2. Nederlandse Kanker Registratie, landelijke incidentiecijfers chronische lymfocyttaire leukemie 1999-2003. www.ikcnet.nl d.d. 10-08-2006.
3. Katers, AP. Van Oers, MJH; Chronische lymfatische leukemie; hoog tijd voor een op het risico afgestemd beleid. Ned. Tijdschr. Geneesk 2003;147(3) 104-109.
4. Keating MJ, ea.; Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood. 2002 May 15;99(10):3554-61.

Vraagstelling doelmatigheidstoets alemtuzumab (MabCampath®) bij chronische lymfocyttaire leukemie

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van alemtuzumab (MabCampath®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van alemtuzumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor alemtuzumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van alemtuzumab 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 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 kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van alemtuzumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

Hoewel er in het 'Value Assessment for MabCampath®' rapport⁴ een literatuuronderzoek is opgenomen is er geen specifiek literatuuronderzoek gedaan naar de doelmatigheid. Om die reden is het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van alemtuzumab uitgevoerd in PubMed en EMBASE met zoektermen 'mabcampath', of 'alemtuzumab' EN 'cost' of 'cost-effectiveness' of 'cost-utility' EN 'CLL' of 'chronic lymphocytic leukaemia' op 25 oktober 2006. Er zijn op dit moment geen kosteneffectiviteitsstudies voor alemtuzumab gepubliceerd. Combinatie van de zoektermen 'CLL' of 'chronic lymphocytic leukaemia' EN 'cost' of 'cost-effectiveness' of 'cost-utility' leiden tot 63 publicaties. Deze publicaties gaan in het algemeen over de kosteneffectiviteit of -utiliteit van de behandeling van chronische lymfocyttaire leukemie en meer specifiek over behandeling met fludarabine, rituximab of stamceltherapie. Daarnaast heeft een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database geleid tot twee referenties, waarvan een referentie⁵ specifiek refereert naar de behandeling van CLL met alemtuzumab, maar deze referentie⁶ bevat geen informatie over cost-effectiveness van alemtuzumab.

Conclusie: De CFH adviseert om ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek na ten hoogste 3 jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en hierbij ook andere databases dan PubMed (bv. OHE-HEED) gebruiken.

3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van alemtuzumab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in alemtuzumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

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

De intrinsieke economische waarde van alemtuzumab wordt bepaald door de incrementele kosteneffectiviteitsanalyse. De eerste onderzoeksvraag is dan ook: “Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van alemtuzumab in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?” De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets bij het aanvragen van de voorlopige opname in de beleidsregel op het tijdstip $t=0$ jaar. Deze vraag wordt door de aanvrager geadresseerd in het meegeleverde rapport ‘Value Assessment for MabCampath® in patients with chronic lymphocytic leukaemia who are either refractory or resistant to treatment with fludarabine’.⁷ In dit rapport worden de incrementele kosten per additionele maand remissie voor alemtuzumab, in vergelijking met **cyclofosfamide**, **adriamycine**, **vincristine** en **prednison (CHOP)**, berekend. De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: “Hoe en bij wie wordt alemtuzumab in de klinische praktijk toegepast?” Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Dit resulteert op het tijdstip $t=3$ jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid. Deze onderzoeksvraag wordt in de vraagstelling doelmatigheidstoets door de aanvrager beschreven.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid tussen de twee onderzoeksvragen voldoende heeft uitgewerkt in een model en een prospectieve studie.

4. Onderzoeksopzet

4.1. *Geregistreerde indicatie*

De vraagstelling doelmatigheidstoets en het uitkomstenonderzoek moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor alemtuzumab. Deze luidt: “Alemtuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie (CLL) die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabinefosfaat geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt (1B tekst).⁸ De CFH heeft de therapeutische meerwaarde voor alemtuzumab als volgt vastgesteld: “Alemtuzumab heeft als derdelijnsbehandeling een therapeutische meerwaarde bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabine geen volledige of een gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt.⁹

4.2. *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met chronische lymfocytair leukemie (CLL) die behandeld zijn met alkylerende stoffen en/of die na behandeling met fludarabinefosfaat geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt zullen voor alemtuzumab behandeling in aanmerking komen. Deze patiënten zullen behandeld worden in de dagelijkse klinische praktijk en zullen geïnccludeerd worden in de prospectieve studie. Het wordt uit de vraagstelling van de aanvrager echter niet duidelijk hoeveel centra zullen meedoen aan deze studie en hoeveel patiënten uiteindelijk in de periode van twee tot drie jaar worden geïnccludeerd. Daarnaast is in de aanvraag geen informatie opgenomen over de minimale vervolgduur; het ligt voor de hand dat de in aanmerking komende patiënten vanaf het moment van start met alemtuzumab behandeling een minimale vervolgduur moeten hebben om iets te kunnen zeggen over de doelmatigheid van de behandeling.

Vragen:

- De CFH vraagt de aanvrager een schatting te geven van het aantal patiënten dat zal worden geïnccludeerd in het doelmatigheidsonderzoek gedurende de periode van twee tot drie jaar. De CFH is van oordeel dat de geïnccludeerde patiënten een minimale vervolgduur van 1 jaar moeten hebben. De CFH is van oordeel dat op basis van de kostenprognose, welke een onderdeel is van het Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab van de CFH⁹, en de studie van Laros-van Gorkom¹⁰ een redelijke betrouwbare schatting van het aantal patiënten kan worden afgegeven
- De aanvrager zal ook moeten beschrijven in hoeverre dit aantal patiënten voldoende is om een betrouwbare uitspraak te doen over de doelmatigheid van alemtuzumab. Indien er uiteindelijk minder patiënten in het onderzoek worden meegenomen zal de aanvrager moeten beschrijven wat de implicaties hiervan voor de doelmatigheidsuitspraak zijn.

4.3. *Vergelijkende behandeling*

Volgens de HOVON¹¹ is de vergelijkende behandeling de standaardbehandeling die gegeven wordt aan patiënten met CLL die niet meer reageren op voorafgaande therapie. De meest recente HOVON richtlijn¹¹ geeft als derdelijnsbehandeling na falen van de tweedelijns fludarabine (al dan niet met cyclofosfamide) de keus tussen alemtuzumab en een combinatietherapie bestaande uit **fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR)**. Voor jonge patiënten in goede conditie kan ook worden overwogen om een 'reduced intensity' allogene stamceltransplantatie toe te passen als tweede- of derdelijnsbehandeling. In het 'Value Assessment for MabCampath' rapport¹² worden naast de FCR, allogene stamceltransplantatie, alemtuzumab intraveneus en subcutaan, ook een combinatie van **fludarabine en alemtuzumab (FluCam)** en CHOP als behandelingen meegenomen. In de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteitsratio is alemtuzumab vergeleken met CHOP, terwijl FluCam is vergeleken met FCR.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager alemtuzumab, in lijn met de status van derdelijnsbehandeling, moet vergelijken met FCR of beenmergtransplantatie. Een vergelijking met CHOP is minder relevant, omdat CHOP normaliter niet als derdelijnsbehandeling zal worden ingezet.

4.4. *Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten*

De eerste onderzoeksvraag: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van alemtuzumab in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" wordt beantwoord in het rapport 'Value Assessment for MabCampath®'.¹³ Op basis van een aantal klinische studies zijn de kosten en effecten van de alemtuzumab behandeling van patiënten met chronische lymfocytair leukemie als derdelijnsbehandeling met die van de behandeling met CHOP, FCR en allogene beenmergtransplantatie vergeleken.¹⁴⁻²⁴ De belangrijkste uitkomsten van deze kosteneffectiviteitsanalyse zijn de incrementele kosten per maand in remissie voor

alemtuzumab versus CHOP behandeling. De gebruikte effectparameter is een samengestelde maat die afkomstig is uit de klinische studies. Deze maat wordt uitgedrukt in het aantal jaren of maanden in remissie per behandelde patiënt en is het product van de mediane responsduur en het percentage responders. Voor de schatting van kosten is gebruik gemaakt van het ziekenhuisperspectief en niet het maatschappelijk perspectief.²⁵ Deze benadering is niet in overeenstemming met de FE richtlijnen¹ en kan leiden tot een inadequaat schatting van de uiteindelijke kosteneffectiviteit, omdat een relatief groot aantal patiënten jonger is dan 65 jaar¹⁸ en dus productiviteitsverliezen relevant kunnen zijn.

De belangrijkste effectparameter van de analyse is de responsduur van de behandeling (duration of response [DR], in maanden). Op basis van de directe medische kosten (ziekenhuisperspectief), de mediane responsduur en het percentage responders worden de kosten per maand/jaar in remissie berekend; er worden geen QALY's berekend. De resultaten van de analyse worden ook gebruikt voor het uitvoeren van een sensitiviteitsanalyse. De incrementele kosteneffectiviteitsratio is €77.556(subcutaan)/€95.556(intraveneus) per jaar respons voor behandeling met alemtuzumab ten opzichte van behandeling met CHOP. Indien alemtuzumab (subcutaan of intraveneus) wordt vergeleken met FCR en/of beenmergceltransplantatie is alemtuzumab weliswaar goedkoper, maar heeft ook minder effectiviteit dan FCR en allogene beenmergtransplantatie. Om die reden is ook FluCam in de analyse meegenomen.

De sensitiviteitsanalyses laten zien dat de incrementele kosteneffectiviteitsratio van alemtuzumab (subcutaan) in vergelijking met CHOP kan variëren tussen €47.820 en €135.360. Meest kritische parameters zijn veranderingen in effectiviteit en duur van therapie (bijv. 12 weken in plaats van 8 weken alemtuzumab therapie).

Voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag "Hoe en bij wie wordt alemtuzumab in de klinische praktijk toegepast?" is een vertaalslag van klinische studiegegevens naar de dagelijkse klinische praktijk nodig en moeten door uitkomstenonderzoek aanvullende gegevens verzameld worden die de doelmatigheid van alemtuzumab in de praktijk onderbouwen. Door de aanvrager wordt voorgesteld om een aantal uitkomstmaten mee te nemen in het uitkomstenonderzoek; belangrijke uitkomstmaten zijn het percentage responders, duur van respons bij de responders, mediane duur van respons (remissie) bij alle behandelde patiënten, tijd tot progressie (TTP) en overleving. Deze uitkomstmaten sluiten aan bij de uitkomstmaten zoals zijn gebruikt in de klinische studies en het iMTA rapport. Naast deze uitkomstmaten zullen ook alle aan alemtuzumab voorafgaande behandelingen in kaart worden gebracht om te kunnen bepalen of er een verandering optreedt in de behandeling van chronische lymfocyttaire leukemie en in hoeverre patiënten volgens de indicatiestelling worden behandeld. In het dossier wordt nu beschreven dat bij het onderzoek naar het gebruik van alemtuzumab in de dagelijkse praktijk ook de kwaliteit van leven zal worden bepaald; QALY's zouden op basis van EQ-5D gegevens kunnen worden berekend. Daarbij wordt gerefereerd aan de verzameling van kwaliteit van leven gegevens in CAM-314. Dit is een internationale multicenter fase III studie waarbij fludarabine in combinatie met alemtuzumab wordt vergeleken met fludarabine monotherapie bij patiënten die onvoldoende reageren op alkylerende stoffen, al dan niet in combinatie met rituximab. Het is echter onduidelijk in hoeverre deze gegevens zullen aansluiten op de prospectieve Nederlandse studie.

Daarnaast zal in de prospectieve studie informatie worden verzameld over de volgende kostenposten:

- Behandelkosten
- Verpleegdagkosten.
- Visitekosten polikliniek hematologie en andere poliklinieken
- Kosten dagbehandeling

- Specialistenkosten
- Laboratoriumkosten voor de bloedanalyses
- Kosten beenmergpunctie
- Visitekosten huisarts
- Kosten additionele farmaceutische zorg
- Kosten van bijwerkingen

Conclusies:

- De CFH verzoekt de aanvrager de beschrijving van de verzameling en gebruik van kwaliteit van leven (utiliteiten) in meer detail te beschrijven. De aanvrager geeft aan dat in een gelijktijdig klinisch onderzoek EQ-5D gegevens worden verzameld. Omdat de verzameling van kwaliteit van leven gegevens in de dagelijkse praktijk arbeidsintensief kan zijn voor de behandelaren en belastend voor de patiënten is een mogelijke optie om de kwaliteit van leven gegevens transversaal, via de Q-twist methode,²⁶ te bepalen in het CAM-314 klinisch onderzoek in een steekproef van patiënten met de verschillende stadia van de ziekte. Op basis van deze metingen kunnen gemiddelde utiliteiten per stadium worden berekend en deze kunnen vervolgens in dit prospectieve, observationele, onderzoek gebruikt worden. Wel zal de aanvrager moeten beschrijven door wie (bijv. door hematologen?), op welke manier (m.b.v. papieren case report form?) en wanneer de kwaliteit van leven (QoL) bij deze patiënten in het prospectieve onderzoek en/of in de trial wordt bepaald.
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager het maatschappelijk perspectief zal moeten gebruiken bij het vaststellen van de kosten.

4.5. Tijdshorizon

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is geen model gebruikt met een duidelijk afgebakende tijdsperiode, in deze analyse zijn de kosten gedurende de behandeling afgezet tegen het product van de responsduur en het percentage responders.

De voorgestelde tijdsduur voor het observationele onderzoek is maximaal twee jaar; per geïnccludeerde patiënt begint de observatieperiode bij aanvang van therapie en stopt op zijn laatst twee jaar na opname van alemtuzumab in de lijst dure Geneesmiddelen. Het aantal patiënten dat zal worden geïnccludeerd is onduidelijk; daarvoor wordt geen schatting afgegeven. De aanvrager geeft aan dat alle patiënten die met alemtuzumab behandeling starten in principe zullen deelnemen aan het onderzoek. Op basis van de kostenprognose in het Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab van het aantal mogelijk in aanmerking komende patiënten zouden dit er ruim 300 patiënten per jaar kunnen zijn. Op dit moment kan op basis van deze informatie moeilijk worden geschat in hoeverre voldoende gegevens kunnen worden verzameld om een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid van alemtuzumab in de dagelijkse praktijk.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat er op dit moment nog een aantal onzekerheden zijn met betrekking tot de observatieperiode en het aantal patiënten dat zal deelnemen aan het observationele onderzoek. De CFH adviseert hierbij de aanvrager aan te geven in hoeverre de observatieperiode van 2 jaar voldoende is om de gewenste informatie over de doelmatigheid van alemtuzumab te verzamelen (zie ook paragraaf 4.2, **patiëntenpopulatie**).

4.6. Methode gegevens verzameling

De gegevens voor het gebruik van alemtuzumab zullen in een prospectief onderzoek verzameld worden.

Prospectief onderzoek

- Het prospectieve onderzoek bevat in principe alle patiënten die met alemtuzumab in de eerste twee jaar na opname in de lijst Dure Geneesmiddelen worden behandeld. De

vraagstelling geeft echter geen indicatie van het aantal centra en behandelaars dat zal worden betrokken bij deze doelmatigheidsstudie. Daarom is er onduidelijkheid over het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd in dit onderzoek. Op basis van de kostenprognose bij het Farmacotherapeutisch Rapport Alemtuzumab wordt geschat dat er over een periode van twee jaar 600 patiënten met alemtuzumab zullen starten, waarschijnlijk zal een gedeelte van deze patiënten onvoldoende vervolgdur hebben om te worden geïncludeerd in de prospectieve studie.

- Bij voorkeur worden patiënten geïncludeerd die vanaf het moment van chronische lymfatische leukemie onder behandeling van de betreffende hematoloog zijn.
- Op basis van een Case Report Form (CRF) zal de hematoloog gegevens verzamelen tijdens de gebruikelijke controle consulten. De patiënt wordt om toestemming gevraagd.
- De volgende gegevens worden verzameld in het CRF:
 - Respons (ja/nee), duur van respons, tijd tot progressie (TTP), overleving, kwaliteit van leven (indien mogelijk).
 - Aanvullende therapie voor en gedurende alemtuzumab behandeling
 - Bijwerkingen gedurende alemtuzumab behandeling

De aanvraag geeft echter geen indicatie over de tijdslijnen met betrekking tot het tijdstip waarop een case report form zal worden ingevuld.

De gegevens uit het prospectieve onderzoek zullen gebruikt worden om het iMTA rapport te actualiseren waarbij aandacht wordt gegeven aan de aanpassing van de resultaten op basis van de gegevens over het gebruik van alemtuzumab in de dagelijkse praktijk. In het rapport zal een uitspraak worden gedaan over:

- De mediane duur van remissie in relatie tot actuele kosten voor behandeling met alemtuzumab ten opzichte van de vergelijkende behandeling.
- De incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER). Hierbij worden voor behandeling met alemtuzumab ten opzichte van de vergelijkende behandeling de incrementele kosten per jaar in remissie berekend.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het observationele onderzoek op een aantal punten nader moet uitwerken:

- Een beschrijving van de selectie van patiënten met de vergelijkende behandeling. Het is op dit moment onduidelijk in hoeverre prospectief de patiënten met alemtuzumab en de vergelijkende behandeling, met name FCR en allogene beenmergtransplantie, vergelijkbaar zijn. De aanvrager zal daarom moeten aangeven in hoeverre de gegevens van deze patiënten prospectief kunnen worden verzameld of hiervoor een retrospectief onderzoek moet worden toegevoegd.
- De aanvrager moet in meer detail specificeren op welke tijdstippen de Case Report Forms van de patiënten worden afgenomen.

4.7. Model

De kosteneffectiviteit zoals wordt berekend in het Value Assessment rapport²⁷ gaat niet uit van een model. De kosteneffectiviteit van alemtuzumab, gedefinieerd als de incrementele kosten per additioneel maand (of jaar) in remissie, wordt bepaald door de maanden in remissie per behandelde patiënt te vergelijken tussen behandeling met alemtuzumab en met CHOP. Vervolgens worden de incrementele kosten voor de behandeling met alemtuzumab, in verband met CHOP gedeeld door het verschil in maanden in remissie tussen alemtuzumab en CHOP.²⁸

Vraag: De CFH vraagt de indiener om aan te geven in hoeverre effecten die wellicht de vervolgdur overschrijden zullen worden meegenomen in de uiteindelijke vaststelling van de doelmatigheid.

Conclusie: Het gaat hier om een zogenaamde ‘piggy-back’ economische evaluatie waarbij het klinische effect (de mediaan van de maanden (of jaren) in remissie) en geassocieerde kosten worden omgezet voor rituximab en alemtuzumab naar de incrementele kosten voor alemtuzumab (i.v.m. CHOP) per jaar van remissie. Punten van aandacht zijn:

- In deze kosteneffectiviteitsanalyse wordt geen model gebruikt. De resultaten worden berekend op basis van een mediane responsduur. Een probleem van deze benadering is dat mogelijke verschillen in de langetermijneffecten van de verschillende behandelingen niet kunnen worden bepaald.
- Als IKER worden de incrementele kosten per jaar van remissie berekend. In de analyse wordt CHOP als gangbare therapie genomen, terwijl in de praktijk alemtuzumab zou moeten worden vergeleken met de standaard therapie, op dit moment is dit volgens de HOVON¹¹ FCR of allogene beenmergtransplantatie.

5. Uitvoerbaarheid

Het is moeilijk te schatten in hoeverre de uitvoering van de prospectieve studie, dat wil zeggen de dataverzameling middels een vragenlijst bij hematologen, zal gaan verlopen. Het is onduidelijk of voldoende hematologen aan deze studie zullen deelnemen en een schatting van het mogelijke aantal deelnemende patiënten is nu nog moeilijk te maken op basis van de door de aanvrager geleverde gegevens.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is mits de medewerking van de HOVON en individuele hematologen gegarandeerd is.

6. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een aantal randvoorwaarden en knelpunten.

- Geheimhouding van benodigde gegevens in klinische studies van patiënten, die ook deelnemen aan dit doelmatigheidsonderzoek.
- Tijdsduur van prospectieve verzamelingen (2-3 jaar) is onvoldoende om alle gegevens m.b.t. overleving, periode in remissie etc te verzamelen.
- Onvoldoende gegevens van patiënten met derdelijnsbehandelingen anders dan FCR en alemtuzumab; het zal bijvoorbeeld moeilijk zijn om voldoende gegevens te verzamelen van patiënten die een allogene beenmergtransplantatie zullen ondergaan.
- Mogelijke verschuivingen in behandelstrategieën; bijvoorbeeld een verschuiving van alemtuzumab monotherapie naar FluCam.

Conclusie: De CFH onderschrijft de genoemde knelpunten en benadrukt dat duidelijk moet worden of voldoende patiënten met de alemtuzumab en met vergelijkende behandeling kunnen worden geselecteerd in de prospectieve studie.

7. Bestaand en lopend onderzoek

Er zijn op dit moment een aantal studies, waarvoor ook (mogelijk) patiënten worden geselecteerd in Nederland, die relevant zijn voor de huidige indicatiestelling:

1. De studie van Laros-Gorkom.¹⁰ In deze studie zijn gegevens verzameld over gebruik van alemtuzumab in de Nederlandse dagelijkse praktijk tussen 2002 en 2005. Deze gegevens kunnen mogelijk geïnccludeerd worden in de prospectieve studie.

2. CAM-314. Hoewel deze internationale studie niet wordt uitgevoerd met alemtuzumab monotherapie kunnen de kwaliteit van leven gegevens mogelijk gebruikt worden in de doelmatigheidstoets.
3. CAM-203. Fase II klinisch onderzoek waarbij patiënten met eerder behandelde B-cell chronische lymfatische leukemie subcutaan met alemtuzumab worden behandeld. Er is een mogelijke deelname van één Nederlands ziekenhuis. Deze patiënten kunnen mogelijk ook in de prospectieve doelmatigheidstudie worden geïnccludeerd.

Conclusie: Inclusie van deze patiënten in de doelmatigheidstoets lijkt zinvol, maar de criteria en wijze waarop deze patiënten en eventuele kwaliteit van leven gegevens uit drie studies worden geselecteerd zal in meer detail beschreven moeten worden.

8. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling een nadere uitwerking behoeft van een aantal onderdelen die van essentieel belang zijn voor een goede uitvoering van de studie:

- *Patiëntenpopulatie.* Het is onduidelijk hoeveel patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie met alemtuzumab en de vergelijkende behandeling in de prospectieve studie geïnccludeerd zullen worden.
- *Vergelijkende behandeling.* Alemtuzumab zal in eerste instantie in de studie moeten worden vergeleken met de huidige geadviseerde vergelijkende behandeling; FCR of beenmergtransplantatie. Additionele gegevensverzameling met betrekking tot (vergelijkende) behandelingen, bijv. voor FluCam en CHOP, die door verschuivingen binnen het behandelingsregime mogelijk binnen de studieperiode van drie jaar relevant worden, is ook zinvol.
- *Dataverzameling.* Het is nu nog onduidelijk wanneer, waar, hoe en door wie de dataverzameling wordt uitgevoerd. De aanvrager zal dit in meer detail moeten uitwerken.
- *Uitkomstmaten.* Het mogelijk gebruik van kwaliteit van leven gegevens in deze studie zal in meer detail moeten worden beschreven.
- *Model.* De CFH verzoekt de aanvrager te beargumenteren in hoeverre de gekozen economische benadering mogelijkheden biedt om rekening te houden met mogelijke langetermijneffecten van de behandeling van alemtuzumab.

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager het onderzoeksvoorstel nader moet uitwerken om daarna met de dataverzameling te kunnen starten.

9. Literatuurlijst

- (1) Anonymous. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (2) Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (3) Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (4) Thompson S, Nooten van F, Agthoven van M, Huijgens P. Value Assessment for MabCampath® in patients with chronic lymphocytic leukaemia who are either refractory or resistant to treatment with fludarabine. iMTA, editor. 5-5-2006. Rotterdam, Netherlands.

- (5) Hadj TA. Alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Issues Emerg Health Technol* 2005;(66):1-4.
- (6) Hadj TA. Alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Issues Emerg Health Technol* 2005;(66):1-4.
- (7) Thompson S, Nooten van F, Agthoven van M, Huijgens P. Value Assessment for MabCampath® in patients with chronic lymphocytic leukaemia who are either refractory or resistant to treatment with fludarabine. iMTA, editor. 5-5-2006. Rotterdam, Netherlands.
- (8) 1B-tekst alemtuzumab. EMEA [2006 Available from: URL:www.emea.eu.int/index/index1.htm
- (9) CFH. Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab. 28-8-2006. Diemen.
- (10) Laros-van Gorkom BAP, Wijermans PW, Ypma PF, Schipperus MR. Immune therapy in chronic lymphocytic leukemia: alemtuzumab (mabacmpath) (anti-cd52). *Haematologica* 91[s1], 496. 2006.
- (11) HOVON. Behandeling van indolente non-Hodgkin lymfoom: een richtlijn van de stichting hemato-oncologie voor volwassenen in Nederland. *Nederlandse Tijdschrift voor de Hematologie* 2006; 3(3).
- (12) Thompson S, Nooten van F, Agthoven van M, Huijgens P. Value Assessment for MabCampath® in patients with chronic lymphocytic leukaemia who are either refractory or resistant to treatment with fludarabine. iMTA, editor. 5-5-2006. Rotterdam, Netherlands.
- (13) Thompson S, Nooten van F, Agthoven van M, Huijgens P. Value Assessment for MabCampath® in patients with chronic lymphocytic leukaemia who are either refractory or resistant to treatment with fludarabine. iMTA, editor. 5-5-2006. Rotterdam, Netherlands.
- (14) Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001; 19(8):2153-2164.
- (15) Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7024-7031.
- (16) Esteve J, Villamor N, Colomer D, Cervantes F, Campo E, Carreras E et al. Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: different outcome after autologous and allogeneic transplantation and correlation with minimal residual disease status. *Leukemia* 2001; 15(3):445-451.
- (17) Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet* 1996; 347(9013):1432-1438.
- (18) Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99(10):3554-3561.

- (19) Khouri IF, Keating MJ, Saliba RM, Champlin RE. Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. *Cytotherapy* 2002; 4(3):217-221.
- (20) Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):2971-2979.
- (21) O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19(8):2165-2170.
- (22) Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002; 20(18):3891-3897.
- (23) Stilgenbauer S, Winkler D, Krober A, Kienle D, Hallek M, Hensel M et al. Subcutaneous Campath-1H (Alemtuzumab) in Fludarabine-refractory CLL: Interim analysis of the CLL2h study of the German CLL study group (GCLLSG). *Blood* 104. 2004.
- (24) Wierda W, O'brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(18):4070-4078.
- (25) Thompson S, Nooten van F, Agthoven van M, Huijgens P. Value Assessment for MabCampath® in patients with chronic lymphocytic leukaemia who are either refractory or resistant to treatment with fludarabine. iMTA, editor. 5-5-2006. Rotterdam, Netherlands.
- (26) Cole BF, Gelber RD, Gelber S, Mukhopadhyay P. A quality-adjusted survival (Q-TWiST) model for evaluating treatments for advanced stage cancer. *J Biopharm Stat* 2004; 14(1):111-124.
- (27) Thompson S, Nooten van F, Agthoven van M, Huijgens P. Value Assessment for MabCampath® in patients with chronic lymphocytic leukaemia who are either refractory or resistant to treatment with fludarabine. iMTA, editor. 5-5-2006. Rotterdam, Netherlands.
- (28) Thompson S, Nooten van F, Agthoven van M, Huijgens P. Value Assessment for MabCampath® in patients with chronic lymphocytic leukaemia who are either refractory or resistant to treatment with fludarabine. iMTA, editor. 5-5-2006. Rotterdam, Netherlands.