

Farmacotherapeutisch rapport rituximab (Mabthera®) bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rituximab (Mabthera®) voor de onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom bij patiënten met een recidiverende of refractaire ziekte. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is deze nieuwe behandelmogelijkheid vergeleken met bestaande behandelingen voor deze aandoening. De CFH is hierbij tot de conclusie gekomen dat bij reeds eerder behandelde patiënten het effect van een behandeling met chemotherapie, al of niet in combinatie met rituximab, langer behouden blijft wanneer, in plaats van afwachten tot progressie optreedt, onderhoudstherapie met rituximab wordt gegeven. Hierbij wordt het beste behandelresultaat verkregen als de initiële behandeling bestaat uit de combinatie chemotherapie en rituximab. De overgang naar derde of vierdelijns behandelingen wordt hierdoor aanzienlijk vertraagd. Het is nog niet duidelijk welk behandelingschema het beste voldoet en of de onderhoudsbehandeling met rituximab ook na een periode van twee jaar moet worden voortgezet. Bij niet eerder behandelde patiënten is niet duidelijk in welke mate een onderhoudsbehandeling met rituximab bijdraagt aan de bestendiging van het resultaat van de eerstelijnsbehandeling met chemotherapie en rituximab.

De toediening van rituximab gaat vaak gepaard met een griepachtige infusiereactie of een acute overgevoelighedsreactie. Deze reacties zijn meestal niet van ernstige aard en nemen af of verdwijnen bij volgende behandelingen. Ook kunnen zich late reacties ontwikkelen. Gedurende de onderhoudsbehandeling treden de meeste bijwerkingen aan het begin van de behandeling op. Deels is dit de nawerking van de bij de inductiebehandeling gebruikte chemotherapie. Tijdens de onderhoudsbehandeling komen hematologische bijwerkingen, zoals leukopenie en neutropenie, relatief vaak voor en is de kans op infecties verhoogd.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de onderhoudsbehandeling van recidiverend of refractair laaggradig folliculair lymfoom heeft rituximab bij patiënten die reageren op tweedelijns chemotherapie, vooral in combinatie met rituximab, een therapeutische meerwaarde boven het niet behandelen totdat progressie optreedt en het zondig toepassen van derde en vierdelijns behandelingen. De meerwaarde bestaat op dit moment uit een aanmerkelijke verlenging van de progressievrije overleving en de verlaging van het risico op overlijden tengevolge van de ziekte.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Rituximab (MabThera®).
Samenstelling	Concentraat in flacon voor oplossing voor intraveneuze infusie (100/500 mg rituximab). Hulpstoffen en water voor injectie (10/50 ml).
Geregistreerde indicatie	<ol style="list-style-type: none"> 1. De behandeling van patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie (1998). 2. De behandeling van nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met cyclofosfamide, vincristine en prednison (CVP)(2004). 3. Onderhoudsbehandeling van patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie, al dan niet in combinatie met rituximab (2006). 4. De behandeling van patiënten met CD-20 positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom in combinatie met cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison

	(CHOP)(2003).
Dosering	<p>1. Monotherapie bij volwassenen met folliculair non-Hodgkinlymfoom: 375 mg/m² lichaamsoppervlak bij volwassenen, toegediend via intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende vier weken.</p> <p>2. In combinatie met CVP-chemotherapie bij volwassenen met indolent non-Hodgkinlymfoom: 375 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend op dag 1 van elke chemotherapiecyclus na intraveneuze toediening van het corticosteroid, onderdeel van CVP.</p> <p>3. Onderhoudsbehandeling bij volwassen na inductietherapie: 375 mg/m² lichaamsoppervlak bij volwassenen, toegediend via intraveneuze infusie éénmaal in de drie maanden, totdat progressie van de ziekte optreedt of gedurende een maximumperiode van twee jaar.</p> <p>4. In combinatie met CHOP-chemotherapie bij volwassenen met diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom: 375 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend op dag 1 van elke chemotherapiecyclus na intraveneuze toediening van het corticosteroid, onderdeel van CHOP.</p>
Werkingsmechanisme	Rituximab is een genetisch geconstrueerd chimerisch muis/humaan monoclonaal antilichaam tegen het CD 20 antigeen dat voorkomt op het buitenoppervlak van zowel maligne als normale lymfocyten van het B-type. Binding aan het antigeen activeert cytotoxische processen en veroorzaakt apoptose.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Van alle lymfomen en leukemieën van lymfoïde oorsprong heeft respectievelijk rond de 90% en 75% te maken met maligne afwijkingen van B-lymfocyten. Non-Hodgkin lymfomen zijn een heterogene groep maligne ziekten waarvan de oorzaak in het lymfesysteem ligt. De ziekte komt vooral bij ouderen voor en is bij diagnose vaak al in een vergevorderd stadium. De meeste patiënten met een non-Hodgkin lymfoom (55%) lijden aan de agressieve vorm van de ziekte. Niet-behandelen kan binnen zes maanden tot de dood leiden. De resterende 45% lijdt aan minder agressieve vormen (Evans & Hancock 2003¹; Hennessy et al. 2004²; Winter et al. 2004³). In Nederland hebben ongeveer 12.000 mensen een non-Hodgkinlymfoom. Per jaar overlijden 1.100-1.200 patiënten en komen er 2.300-2,400 nieuwe ziektegevallen bij (IKC/RIVM data).

Bij de zich langzaam ontwikkelende (indolente of laaggradige) vorm van het non-Hodgkinlymfoom delen de tumorcellen zich relatief langzaam en blijven de meeste patiënten zonder ernstige symptomen een aantal jaren in leven. De mediane overleving van lymfomen met een lage maligniteitsgraad is 8-10 jaar. Bij de meeste patiënten is de ziekte bij diagnose al in een gevorderd stadium. Door (herhaalde) behandeling met chemotherapie, immunotherapie en/of radio-(immuno)-therapie kunnen indolente non-Hodgkin lymfomen een aantal jaren onder controle worden gehouden¹⁻³. Bij sommige typen, in het bijzonder het folliculair lymfoom en chronische lymfatische leukemie/lymfoom, dan wel klein lymfatisch lymfoom, kan een agressieve en op diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) lijkende vorm tot ontwikkeling komen. De ongunstige prognose vereist een intensieve behandeling waarbij door het gebruik van chemotherapie na

verloop van tijd meestal resistentie optreedt. Als er zich geen onbehandelbaar agressief lymfoom ontwikkelt, overlijden veel patiënten doordat uiteindelijk het beenmerg wordt aangetast of treden er fatale infecties op¹⁻³.

Lymfomen worden onderscheiden in vier hoofdstadia (Ann Arbor indeling)¹⁻³. Bij stadium I is het lymfoom slechts op één plaats (lymfeklierstation) aanwezig. Bij de stadia III heeft het lymfoom zich verspreid. Bij stadium IV is er sprake van algemene verspreiding over het gehele lichaam.

B-cel non-Hodgkin lymfomen worden onder meer gekarakteriseerd door het voorkomen van een aantal kenmerkende eiwitten waaronder het CD20 transmembraanantigeen. Dit fosfoproteïne dat bij de meeste B-cel non-Hodgkin lymfomen (>95%) aanwezig is, komt voor op niet volgroeide en volwassen normale en maligne B-cellen¹⁻³.

Het genetisch geconstrueerde, chimerische murien/humane monoklonale antilichaam rituximab bindt zich specifiek aan het CD20 antigeen en veroorzaakt daardoor lysis van zowel maligne als gezonde B-cellen. Binding van rituximab aan het CD20 antigeen kan tot geprogrammeerde celdood (apoptose) leiden (Plosker & Figgett 2003⁴; Cvetkovic & Perry 2006⁵)⁶. Een gevolg van een behandeling met rituximab is het tijdelijk verdwijnen van perifere B-cellen. Na ongeveer zes maanden is een beginnend herstel waarneembaar. Tussen negen en twaalf maanden na de behandeling wordt het uitgangsniveau weer bereikt⁴⁻⁶.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De behandeling van laaggradig folliculair lymfoom vindt stapsgewijs plaats (CBO/HOVON/iMTA richtlijn NHL 2004⁷; HOVON richtlijn indolent NHL 2006⁸). Bij behandeling met chemotherapie en immunotherapie wordt als eerste gebruik gemaakt van chloorambucil (ouderen) of de combinatie cyclofosfamide/vincristine/prednison (CVP). Doordat meer dan 90% van de patiënten CD20-positief is, wordt CVP tegenwoordig meestal met rituximab gecombineerd (375 mg/m², IV, op dag 1 van iedere CVP cyclus [8 x 3 weken])^{6,9}. In de tweede lijn worden chloorambucil, fludarabinefosfaat (F) of de combinatie cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine/prednison (CHOP, 6-8 cycli) gebruikt. Deze behandelingen worden inmiddels gecombineerd met rituximab (R-C, R-CHOP, R-F)⁸. De in de HOVON-richtlijn aanbevolen combinatiebehandelingen zijn echter niet geregistreerd voor gebruik bij folliculair lymfoom (R-CHOP alleen voor de behandeling van DLBCL)⁶⁻⁸. Bij resistentie of bij herhaald recidief na chemotherapie kan rituximab ook als monotherapie worden gebruikt bij nog alleen met chemotherapie behandelde patiënten (375 mg/m², eenmaal per week gedurende 4 achtereenvolgende weken)⁴⁻⁸. Bij terugval na een goede initiële respons kan deze behandeling zonodig worden herhaald^{6,8}. Naast chemotherapie en (radio-) immunotherapie wordt bij de behandeling van gevorderd folliculair lymfoom ook van radiotherapie (3e en 4e lijn) gebruik gemaakt. Op dit behandelniveau komen vooral jonge patiënten soms ook in aanmerking voor (overwegend allogene) stamceltransplantatie^{7,8}. Patiënten die niet of onvoldoende reageren op rituximab (al of niet in combinatie met chemotherapie en bij een recidief binnen zes maanden na de behandeling) kunnen nog met ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) worden behandeld⁸.

Onderhoudstherapie met rituximab kan op verschillende niveau's worden toegepast. Bij gebruik in de eerste lijn behoort het resultaat te worden vergeleken met dat van de behandeling in de tweede lijn. Bij een behandeling in de tweede lijn moet het resultaat in beginsel worden vergeleken met dat van de in deze lijn als eerste gegeven behandeling. De vergelijking betreft de tijd die door de onderhoudsbehandeling wordt gewonnen totdat het nodig is om door het voortschrijden van de aandoening een volgende behandeling in te stellen.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie van de geregistreerde indicatie is gebruik gemaakt van de IB tekst⁶, het EPAR⁹ en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 september 2006 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen: rituximab al of niet in combinatie met de termen CHOP, CVP, FCM, MCP, anthracycline, cyclophosphamide, fludarabine, non-Hodgkinlymphoma of NHL, follicular lymphoma of folliculair lymfoom. Het onderzoek leverde geen aanvullende referenties op.

3.d. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van rituximab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Bij het met rituximab uitgevoerde klinische onderzoek zijn patiënten met indolent folliculair lymfoom

behandeld op basis van het subtype, de mate van progressie en verspreiding (overwegend Ann Arbor stadia III en IV), en de prognose of het overlevingsrisico (oa. FLIPI criteria)^{1-3,7,8}. De werkzaamheid en effectiviteit van rituximab en chemotherapeutica worden uitgedrukt door de in tabel 1 opgenomen parameters^{7,8} (Cheson et al. 1999¹⁰; Guideline 2006¹¹). De mediane overleving is de primaire effectiviteitsparameter. Wanneer door de behandeling het verloop van de ziekte sterk wordt vertraagd, zoals ook bij folliculair lymfoom het geval is, worden als maat voor het behoud van de werkzaamheid ook minder definitieve parameters als de mediane ziektevrije overleving (DFS), gebeurtenisvrije overleving (EFS) en progressievrije overleving (PFS) gebruikt (tabel 1)¹¹. Door de inmiddels hoge responspercentages en het trage verloop van de ziekte bij patiënten die op de behandeling reageren kan doorgaans pas drie tot vijf jaar na het afsluiten van de actieve behandelfase van een onderzoek over betrouwbare gegevens aangaande de overleving worden beschikt.

Tabel 1. Effectparameters bij de behandeling van maligne ziekten als NHL (Cheson et al.¹⁰; CHMP/EWG Guideline¹¹).

Werkzaamheid	Middel is werkzaam: objectieve respons (als percentage; objective response rate [ORR = CR + PR]) ¹ .	Complete Response (CR) - ziekte niet meer aantoonbaar (bevestigd of niet bevestigd [unconfirmed: CRu]).
	Middel is niet werkzaam	Partial Response (PR) - onder meer lymfomen zijn nog wel aanwezig, maar aantal en omvang zijn afgenomen.
		Stabiele ziekte (stable disease: SD).
		Voortschrijden van de ziekte (progressive disease: PD).
Effectiviteit	1. Overleving (overall survival [OS]) ²	a. Percentage patiënten dat overleeft gedurende een bepaalde periode (gemeten en/of geschat). b. Tijd tussen randomisatie en overlijden door welke oorzaak dan ook (jaren, maanden) ¹⁷ .
	2. Ziektevrije overleving (disease-free survival [DFS]) ²	Tijd tussen randomisatie tot terugkeer of overlijden door ieder mogelijke oorzaak (maanden, jaren) ³
	3. Progressievrije overleving (progression-free survival [PFS]) ² .	Tijd tussen randomisatie tot objectief vastgestelde lymfoom/tumorprogressie (maanden, jaren) ³ .
	4. Gebeurtenisvrije overleving (event-free survival [EFS]) ² .	Protocolspecifiek. Bijvoorbeeld als de tijd tussen randomisatie objectief vastgestelde lymfoom/tumorprogressie, secundaire ziekteverschijnselen, of overlijden door de maligne ziekte (maanden, jaren) ³ .
	5. Tijd tot progressie (time to progression [TTP]) ² .	Tijd tussen randomisatie en de waarneming van lymfoom/tumorprogressie (maanden) ³ .
	6. Tijd tot falen van de behandeling (time to treatment failure [TTF]) ² .	Tijd tussen randomisatie tot staken van de behandeling, of instellen van aanvullende of alternatieve behandeling om wat voor reden dan ook (o.a. overlijden, progressie, bijwerkingen)(maanden, dagen) ³ .
	7. Tijd tot de volgende behandeling (time to next treatment [TTNF]) ² .	Tijd tussen de dag van de eerste behandeling en de dag waarop voor het eerste wordt herbehandeld (maanden, dagen) ^{3,14} .
	8. Responsduur (duration of response [DR]) ²	Tijd tussen de eerste beoordeling van het behandelresultaat en terugkeer van de ziekte of progressie (maanden, dagen) ³ .

¹ Bij maligne ziekten met een zeer snelle progressie wordt ook stabilisatie als een positief behandelresultaat beschouwd: OR(R) = CR + PR + SD.

² Alle effectparameters worden als mediaan opgegeven.

³ Soms wordt het begin van de behandeling als startpunt gebruikt en/of gelden specifieke eindpuntparameters.

3.d. Werkzaamheid en effectiviteit

Rituximab is als eerste gebruikt bij patiënten met een tegen chemotherapie resistente, of na herhaalde chemotherapie recidiverende ziekte. Het responspercentage (ORR = CR [5-10%] +PR, zie 3.c.) bedraagt ongeveer 50%. Het effect van de behandeling houdt ongeveer een jaar aan. De beste resultaten werden bereikt bij patiënten met een gering aantal voorgaande behandelingen. Het algemene resultaat van de behandeling met rituximab was vergelijkbaar of beter dan dat met intensieve chemotherapie met middelen als fludarabine^{4,5} (Cohen et al. 2003¹²).

Effect van rituximab bij niet eerder behandelde patiënten met folliculair lymfoom

Na de positieve resultaten bij al eerder met chemotherapie behandelde patiënten is nagegegaan of rituximab ook in de eerste lijn kon worden ingezet. Hierbij is zowel het effect van monotherapie met rituximab (Hainsworth et al. 2002¹³; Ghilmini et al. 2004¹⁴) als het effect van chemotherapie in combinatie met rituximab onderzocht⁵ (Hochster et al. 2004¹⁵, 2005¹⁶; Herold et al. 2005¹⁷; Hiddemann et al. 2005¹⁸; Marcus et al. 2005¹⁹; Solal-Celigny²⁰). Daarbij is onder meer CVP^{15,16,19,20},

CHOP¹⁸, of de combinatie mitoxantron/chloorambucil/prednison (MCP)¹⁷ gebruikt. De resultaten van deze op fase III niveau uitgevoerde onderzoeken zijn weergegeven in tabel 2.

Bij een gedeeltelijke remissie of terugval zou bij een herstelde B-lymfocytenpopulatie de behandeling met rituximab kunnen worden herhaald. Anderzijds zou door herhaald behandelen de duur van het behandelingseffect kunnen worden verlengd. In een beperkt aantal onderzoeken zijn deze mogelijkheden onderzocht. Als inductiebehandeling is hierbij uitgegaan van zowel monotherapie met alleen rituximab als chemotherapie zonder rituximab.

Hainsworth et al.¹³ onderzochten het effect van monotherapie met rituximab en dat van een daaropvolgende, twee jaar durende onderhoudsbehandeling bij patiënten met een respons (CR + PR) of stabiele ziekte (SD). Door de onderhoudsbehandeling met rituximab (overeenkomstig het schema van de vierwekelijkse standaardbehandeling [375 mg/m²/week]) steeg het na de inductiebehandeling vastgestelde responspercentage van 47 naar 73 terwijl na twee jaar de progressievrije overleving 34 maanden bedroeg (tabel 2). In een daaropvolgend fase III onderzoek werden na de inductiebehandeling (N=57) patiënten met een respons (CR + PR) of stabiele ziekte (SD) na de standaard inductiebehandeling met rituximab gerandomiseerd voor een tweejarige onderhoudsbehandeling (N=25) of observatie (afwachten tot progressie; N=26)¹⁴. Bij de evaluatie van de respons halverwege en aan het einde van de onderhoudsbehandeling of de observatieperiode bleek vooral in de met rituximab behandelde groep het aantal patiënten met een complete respons sterk te zijn gestegen (tabel 2). Door de onderhoudsbehandeling werd de gebeurtenisvrije overleving bijna verdubbeld (tabel 2)¹⁴. In een dubbelgerandomiseerde studie onderzochten Hochster et al.^{5,9,15,16} het effect van onderhoudstherapie met rituximab (2 behandelingen met het 4-wekelijkse standaardschema) na inductiechemotherapie met CVP of de combinatie fludarabine/cyclofosfamide zonder rituximab bij patiënten met verschillende typen indolente non-Hodgkin lymfomen die reageerden op de inductiebehandeling (CR/PR/SD). De fludarabine/cyclofosfamide-arm van het onderzoek werd vanwege de grote toxiciteit van de combinatie voortijdig afgebroken. In tabel 2 zijn de resultaten voor patiënten met folliculair lymfoom (N=237/304) weergegeven.

Tabel 2. Werkzaamheid en effectiviteit van rituximab bij gebruik in de eerste lijn (niet eerder behandelde patiënten).

Onderzoek	Aantal patiënten	Behandeling	Respons (CR + PR) (percentages)	Follow-up en mediane overleving of surrogaatparameter (maanden)	Totale overleving of surrogaatparameter (als percentage)
Chemotherapie in combinatie met rituximab					
Marcus et al. 2005 ¹⁹ ; Solal-Celigny et al. 2005 ²⁰	161 vs 159	R-CVP vs CVP	81 (41 + 40) vs 57 (10 + 47) (P<0,0001)	3,5 jaar: TTP: 34 vs 15 (P<0,0001) TTNF: 46 vs 12 (P<0,0001)	3 jaar: 89 vs 81 (P=0,07)
Hiddemann et al. 2005 ¹⁸ (GLSG)	223 vs 205	R-CHOP vs CHOP	96 (20 + 98) vs 90 (17 + 73) (P=0,011)	2,5 jaar: TTF: mediaan niet bereikt vs 29 (P<0,001) OS: beide mediaan niet bereikt	2 jaar: 97,3 vs 91,7 (P=0,016)
Herold et al. 2005 ¹⁷ (OSHO39)	Totaal met FL: 201	R-MCP vs MCP	92 (50 + 42) vs 75 (25 + 50) (P<0,0001)	2,5 jaar: EFS: mediaan nog niet bereikt vs 19	3 jaar: EFS: 79 vs 44 (P<0,0001) OS: 89 vs 76 (P<0,05)
Chemotherapie of rituximab gevolgd door onderhoudsbehandeling met rituximab					
Hainsworth et al. 2002 ¹³ (U0824n)	IND: 62 OND: 36	R + 2 jaar R	IND: 47 (7 + 40) OND:	2,5 jaar: PFS: 34	2,5 jaar: 82%
Ghielmini et al. 2004 ¹⁴ (SAKK 35/98)	IND: 64 OND: 25 vs 26	R + 8 mnd R vs R + observatie	IND: 67 (9 + 58) OND: 92 (52 + 40) vs 81 (31 + 50)	3 jaar: EFS: 36 vs 19 (P=0,009)	3 jaar: NB
Hochster et al. 2004 ¹⁵ , 2005 ^{5,9,14} (ECOG 1496)	IND: 401 OND: 120 vs 117	CVP + 2 jaar R vs CVP gevolgd door observatie	86 (15 + 71) 83 (14 + 69)	4 jaar: PFS 61 vs 15 (P=0,000.003) OS: niet bereikt (P=0,03)	4 jaar: PFS: 56 vs 33 (p<0,00101) OS: 88 vs 72 (p<0,05)

- IND: inductiebehandeling; OND: onderhoudsbehandeling; DR, EFS, PFS, OS, TTF, TTNF, TTP: zie tabel 1. NB: niet bekend.

- Hainsworth et al.: standaard inductiebehandeling gevolgd door 4 keer 1 dosis per 6 maanden (totale duur 2 jaar).
- Ghelmini et al.: standaard inductiebehandeling gevolgd door 4 keer 1 dosis per 2 maanden (totale duur 8 maanden).
- Hochster et al.: 4 x 1 dosis per 6 maanden (totale duur 2 jaar): evaluatie respons na afronding behandeling met CVP.

Discussie: na de vierwekelijkse inductiebehandeling met alleen rituximab gevolgd door een korte of langere en ook meer intensieve onderhoudsbehandeling met rituximab (8 doses vs. 4 en 24 vs. 8 maanden) treedt bij niet eerder behandelde patiënten een verdere verbetering van de respons op en wordt de overleving als weergegeven door surrogaatparameters als de gebeurtenisvrije en progressievrije overleving (primaire eindpunten in deze onderzoeken) met een flink aantal maanden verlengd. Gegevens over de algehele overleving zijn echter beperkt beschikbaar. Als in plaats van de standaard inductiebehandeling met alleen rituximab (R) chemotherapie (CVP) zonder rituximab wordt gegeven, lijkt ten opzichte van zowel observatie als van het totale, alleen met rituximab bereikte resultaat^{13,14} een verdere verbetering van het behandelresultaat te kunnen worden bereikt^{5,9,5,16}.

Een vraag die door het resultaat van het onderzoek door Hochster et al.^{5,9,15,16} wordt opgeworpen, is of bij niet eerder behandelde patiënten het resultaat van een onderhoudsbehandeling met rituximab na initiële chemotherapie zonder rituximab beter of slechter is dan dat van een behandeling met chemotherapie en rituximab gevolgd door observatie zoals die in de bovenste helft van tabel 2 zijn weergegeven. Ook is niet bekend of een al^{13,15,166} of niet¹⁴ intensieve onderhoudsbehandeling met rituximab als vervolg op de nu algemeen gebruikelijke inductiebehandeling met chemotherapie en rituximab⁸ effectiever is dan als vervolg op de tot nu toe onderzochte behandelingen (rituximab monotherapie en CVP zonder rituximab) .

Effect van rituximab bij reeds eerder met chemotherapie behandelde patiënten met folliculair lymfoom

Het effect van een onderhoudsbehandeling met rituximab bij patiënten die al eerder met chemotherapie zijn behandeld is onderzocht door middel van twee onderzoeken waarbij zowel het effect van rituximab op de inductiebehandeling met chemotherapie (eerste randomisatie) als de mogelijke meerwaarde van een onderhoudsbehandeling met rituximab (tweede randomisatie) zijn onderzocht (Forstpointner et al. 2004²¹, 2006²²; Van Oers et al. 2006²³). Daarnaast zijn ook enige gegevens beschikbaar over het effect van een inductie- en onderhoudsbehandeling met alleen rituximab¹⁵ (Hainsworth et al. 2005)²⁴. Vanwege de afwijkende opzet en evaluatiewijze worden deze laatste onderzoeken echter niet in dit rapport besproken.

Toevoeging van rituximab aan inductietherapie met standaard CHOP (6 cycli)^{7,8} leidde tot een significante verbetering van de respons, in het bijzonder wat betreft het aantal patiënten met een complete remissie en een toename van de effectiviteit als weergegeven door de primaire onderzoeksparameter progressievrije overleving²³ (tabel 3). Na drie jaar was de toename van de overleving echter niet significant (83 vs 72%; P=0,096). Drie jaar na de randomisatie van patiënten met een complete of gedeeltelijke respons op een onderhoudsbehandeling met rituximab (1 dosis [375 mg/m²] per 3 maanden gedurende 2 jaar) werd voor alle nog aan dit deel van het onderzoek deelnemende patiënten (N=334) een significante verlenging van de progressievrije overleving (51,5 vs 14,9 maanden; P< 0,001) en de totale overleving (85,1 vs 77,1%; P=0,0111) gevonden²³. Wat betreft de progressievrije overleving was het behandelvoordeel van de onderhoudsbehandeling zowel aanwezig bij patiënten die alleen met CHOP als met de combinatie R-CHOP waren behandeld (tabel 3). Voor beide groepen gezamenlijk daalde het risico op overlijden tengevolge van de ziekte met 61% (95% BI: 45-72%)⁹. Mogelijk met uitzondering van patiënten met omvangrijke tumoren gold dit effect voor alle naar subgroep ingedeelde patiënten⁹. Bij alleen met CHOP behandelde patiënten was de afname van het risico 71% (95% BI: 54-82%), terwijl in de met R-CHOP behandelde groep de afname 46% (95% BI: 15-65%) bedroeg. Wat betreft de overleving nam voor alle patiënten het risico op overlijden met 56% (95% BI: 22-75%) af. Voor de afzonderlijke groepen (CHOP en R-CHOP) was de risicoafname niet verschillend⁹.

In een aanvankelijk op overeenkomstige wijze als de bovengenoemde studie opgezet fase III onderzoek werden patiënten met gevorderd recidiverend folliculair lymfoom of mantelcellymfoom initieel behandeld met alleen fludarabine (25 mg/m²/dag op dagen 1-3)/ cyclofosfamide (200 mg/m²/dag op dagen 1-3)/mitoxantron (8 mg/m²) op dag 1] (FCM) of FCM in combinatie met rituximab (R-FCM)^{21,22}. De eerste fase van dit onderzoek (4 cycli R-FCM vs 4 cycli FCM) werd gedeeltelijk stopgezet nadat bij een interimanalyse de behandeling met R-FCM een significant beter resultaat opleverde dan met FCM²¹. Tabel 3 vermeldt de resultaten voor patiënten met folliculair lymfoom. Na stopzetting werden alleen nog patiënten met R-FCM behandeld. De respons

van deze tweede groep was gelijk aan die van de eerste groep (tabel 3)²². Als gevolg van de stopzetting van de FCM-arm waren bij voortzetting van het onderzoek ongeveer vier keer zoveel patiënten met R-FCM als met FCM behandeld²². Voor met R-FCM voorbehandelde patiënten met folliculair lymfoom kon worden vastgesteld dat als gevolg van de onderhoudsbehandeling met rituximab het effect van de inductiebehandeling in belangrijke mate behouden bleef (tabel 3)²².

Tabel 3. Werkzaamheid en effectiviteit van rituximab bij gebruik in of na de tweede lijn (eerder met chemotherapie behandelde patiënten). Resultaten van fase III onderzoeken.

Onderzoek	Aantal patiënten	(inductie-) behandeling	Respons (CR + PR) (percentage)	Follow-up en mediane overleving of surrogaatparameter (maanden)	Totale overleving of surrogaatparameter (als percentage)
Chemotherapie zonder onderhoudsbehandeling					
Forstpointner et al. 2004 ²¹ (GLSG)	35 vs 30	R-FCM1 vs FCM	94 (40 + 54) vs 70 (23 + 47) (P=0,011)	3 jaar: PFS: mediaan niet bereikt vs 21 (P=0,0139) OS: beide groepen mediaan niet bereikt	2 jaar: 90 vs 70 (P=0,0943)
Chemotherapie gevolgd door onderhoudsbehandeling met rituximab					
Van Oers et al. 2006 ²³ (EORTC 20981)	IND: 231 vs 234 OND: 167 vs 167	R-CHOP vs CHOP gevolgd door R vs observatie bij patn uit beide groepen	IND: 86 (30 + 56) vs 73 (16 + 57) (P<0,0001 [ook CR])	3 jaar: PFS OND CHOP: 42,2 vs 11,6 (P<0,0001); PFS OND R-CHOP: 51,9 vs 23,0 (P<0,0001) OS OND totaal: in beide groepen mediaan nog niet bereikt	3 jaar: PFS IND: 33 vs 20 (P=0,0003); OS: 83 vs 72 (NS) OS OND totaal: 85 vs 77 (P=0,0111)
Forstpointner et al. 2006 ²² (GLSG)	IND: 105 OND: 53 vs 52	IND: R-FCM OND: R vs observatie bij patn uit beide groepen	IND: R-FCM2: 97 (34 + 63)	2,2 jaar: DR OND R-FCM: mediaan niet bereikt vs 26 (P=0,035)	2,2 jaar: OS OND R-FCM: NB

- IND: inductiebehandeling; OND: onderhoudsbehandeling; DR, EFS, PFS en OS: zie tabel 1. NB: Niet bekend

- Van Oers et al.: 1 dosis per 3 maanden (duur 2 jaar)

- Forstpointner et al.: 8 doses: 4x wekelijks na 3 maanden, 4x wekelijks na 9 maanden.

Discussie: bij eerder met chemotherapie behandelde patiënten is rituximab in combinatie met tweedelijns chemotherapie aanmerkelijk werkzamer dan alleen rituximab (RR: > 85%; CR: > 30% vs RR: ±50%; CR: ±10%)^{4,5}. Ten opzichte van niet doorbehandelen blijft door de onderhoudsbehandeling met rituximab deze verbetering bij een veel groter aantal patiënten gedurende veel langere tijd behouden. In zelfs iets sterkere mate blijft ook bij alleen met chemotherapie behandelde patiënten het effect van de inductiebehandeling door de onderhoudsbehandeling langer in stand. Het is echter niet duidelijk in hoeverre er verschil is tussen het effect van een meer intensieve en korte (9 maanden) en een minder intensieve maar langer (2 jaar) durende onderhoudsbehandeling.

Hoewel dit door het verminderde risico op overlijden^{9,23} aannemelijk is, is door de relatief korte evaluatieperiode nog niet aangetoond dat het toegenomen behoud van het initiële behandelresultaat zich ook daadwerkelijk vertaalt in een toename van de overleving. Na falen van de tweedelijnsbehandeling wordt zo mogelijk een derde of vierdelijnsbehandeling ingezet^{7,8}. De hiermee bereikte overleving is doorgaans beperkt^{1-5,12}. Gezien de tot nu toe gevonden resultaten lijkt het gebruik van rituximab onderhoudstherapie hiervoor een zinvol alternatief te zijn.

Conclusie: bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd laaggradig folliculair lymfoom is niet duidelijk in welke mate een onderhoudsbehandeling met rituximab bijdraagt aan de bestendiging van het behandelresultaat van de tegenwoordig alom toegepaste behandeling met chemotherapie, in het bijzonder CVP, en rituximab. Bij eerder met chemotherapie behandelde patiënten blijft het effect van de inductiebehandeling met chemotherapie al of niet in combinatie met rituximab beter en langer behouden als onderhoudstherapie met rituximab wordt gegeven. Het beste behandelresultaat wordt verkregen bij een initiële behandeling met chemotherapie in

combinatie met rituximab. Het is nog niet duidelijk welk behandelingschema het beste voldoet en of de behandeling ook na een periode van twee jaar moet worden voortgezet.

3.e. Bijwerkingen

Na een behandeling met rituximab zijn tot zes maanden na toediening geen B-lymfoïde cellen meer in het bloed aantoonbaar of zijn de aantallen zeer laag. Volledig herstel treedt op na 10-12 maanden. Bij ongeveer 10% van de behandelde patiënten treedt ook een tijdelijke daling van het aantal bloedplaatjes en/of neutrofielen op of dalen de spiegels van de immunoglobulinen. Ook ernstige anemie wordt soms waargenomen. Ondanks het lage aantal B-lymfocyten neemt bij de meeste patiënten het aantal infecties na de inductiebehandeling niet toe^{4,5,9}. Als door de onderhoudsbehandeling het aantal B-lymfocyten gedurende langere tijd is geminimaliseerd, wordt echter wel een toename van infecties waargenomen^{4,6,9,12}.

Bij het gebruik van rituximab kunnen soms ernstige bijwerkingen optreden. Het betreft onder meer acute en late overgevoelighedsreacties, het tumor-lysis syndroom, muco-cutane reacties (oa. Stevens-Johnson syndroom), aritmieën, angina pectoris en nierfalen. Hoewel de meeste bijwerkingen optreden aan het begin van een behandelingscyclus blijft de kans op ernstige bijwerkingen ook bij herhaalde toediening van de standaarddosis rituximab (375 mg/m²) aanwezig. Verhoging van de dosis leidt echter niet tot een toename^{4,6,9,12}.

Bij veel patiënten treden tijdens of kort na de toediening van vooral de eerste dosis rituximab (< 2 uur) overgevoelighedsreacties op. De infusiereactie is niet afhankelijk van de te behandelen aandoening. Deze vaak als griepachtig omschreven reactie bestaat meestal uit koorts, koude rillingen, hoofdpijn, jeuk, rhinitis, plaatselijke vaatverwijding-zwelling, misselijkheid en/of asthenie. Ernstigere reacties, zoals hypotensie, bronchospasme, angio-oedeem en ernstige huiduitslag en pijn op de plaats van de tumoren, komen minder vaak voor. Anafylaxie wordt zelden waargenomen. Ernstige vormen van het cytokine release syndroom en het tumorlysis-syndroom bij aanvang van de behandeling met rituximab komen zeer zelden voor^{4,6,9,12}.

Behalve acute, direct aan de toediening per infuus gerelateerde reacties kunnen enige weken tot enige maanden na de behandeling ook late reacties optreden. Waargenomen zijn onder meer: artralgie, vasculitis, serumziekte, acute agranulocytose, uveïtis en bulleuze cutane reacties. Ook agglutinatie van tumorcellen komt voor^{4,6,9,12}.

Conclusie: bij veel patiënten gaat de toediening van rituximab gepaard met een griepachtige infusiereactie of een acute overgevoelighedsreactie. Deze reacties zijn meestal niet van ernstige aard en verdwijnen of verminderen bij volgende behandelingen. Ook kunnen zich late reacties ontwikkelen. Bij het gebruik van rituximab kunnen soms ernstige bijwerkingen optreden. Het gaat hierbij vooral om anafylaxie, cardiale problemen en samenvallende uitingen van het 'cytokine release-' en het tumorlysis-syndroom aan het begin van de behandeling (zie 3.h.). Gedurende de onderhoudsbehandeling treden de meeste bijwerkingen aan het begin van de behandeling op. Deels is dit de nawerking van de bij de inductiebehandeling gebruikte chemotherapie. Tijdens de onderhoudsbehandeling komen hematologische bijwerkingen als neutropenie en leukopenie relatief vaak voor en is er een toegenomen kans op infecties.

3.f. Kwaliteit van leven

Resultaten van specifiek onderzoek naar de kwaliteit van leven zijn niet beschikbaar.

3.g. Ervaring

Rituximab is sinds 1998 geregistreerd voor de behandeling van chemoresistente en recidiverende patiënten met gevorderd folliculair lymfoom, in 2003 voor de behandeling van diffuus grootcellig B-cel lymfoom in combinatie met CHOP. De toepassing bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderde indolente non-Hodgkin lymfomen in combinatie met CVP is in 2004 geregistreerd. Sinds de eerste registratie zijn wereldwijd ongeveer 550.000 patiënten met rituximab behandeld. De verwachting is dat de komende jaren dit aantal jaarlijks met meer dan 125.000 patiënten zal stijgen (opgave fabrikant).

Conclusie: de met rituximab opgedane ervaring is voldoende.

3.h. Toepasbaarheid

Ter voorkoming van ernstige reacties dient bij patiënten met hoge aantallen circulerende tumorcellen de eerste dosis rituximab in gedeelten te worden toegediend. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd. Patiënten met zeer hoge aantallen circulerende tumorcellen mogen niet worden behandeld⁶. Als na hervatting van de toediening van rituximab wederom ernstige reacties optreden dient van een verdere behandeling met rituximab te worden afgezien⁶.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hoge humane antilichaam- of humane antichimerische antilichaam (HAMA/HACA) titers, een hoge tumorlast, cardiale aandoeningen, pulmonale insufficiëntie en bij pulmonale tumorinfiltratie⁶.

Bij de meeste patiënten kunnen de griepachtige reacties bij de toediening worden ondervangen door het gebruik van premedicatie (oa. paracetamol, antihistaminicum, zonodig een corticosteroid), het instellen van een lagere infusiesnelheid of het tijdelijk stopzetten van de toediening⁶.

Conclusie: indien aan het begin van de behandeling rekening wordt gehouden met het ontstaan van (soms zeer ernstige) infusie- en overgevoelighedsreacties en factoren die het ontstaan van deze reacties bevorderen, kan rituximab aan de meeste voor behandeling in aanmerking komende patiënten worden toegediend.

3.i. Gebruiksgemak

Rituximab wordt toegediend als intraveneus infuus.

4. Overige overwegingen

4.a. Kosten

Per 100 mg kost rituximab 307,23 euro (AIP). Op deze basis kost een standaarddosis (375 mg/m²) $3,75 \times 1,8 \times 307,23 = 2.073,80$ euro (oppervlak volwassen man: 1,8 m²). Gelet op de hoeveelheden waarin rituximab wordt verkocht (100 en 500 mg) bedragen de werkelijke kosten 2151 euro (700 mg). De kosten van een inductie- of standaardbehandeling bedragen: 4 doses (indicatie 1.): 8.604 euro; 6-8 doses (indicaties 2. en 4.): 12.906 respectievelijk 17.208 euro. Bij het geheel doorlopen van de geregistreerde, twee jaar durende onderhoudsbehandeling bedragen de kosten $8 \times 2.151 = 17,208$ euro (8.604 euro per jaar).

4.b. Bijzonderheden

In combinatie met chemotherapie (in het bijzonder CHOP, CVP en F), (immuno-)radiotherapie, immuno-adjuvantia als G-CSF of interferon en/of beenmergtransplantatie, wordt rituximab tegenwoordig op grote schaal toegepast bij de behandeling van door het CD20 antigeen gekenmerkte indolente Non-Hodgkin lymfomen en andere maligne aandoeningen waar B-cellen met dit antigeen een rol spelen^{1-5,7,8}. Rituximab wordt inmiddels ook bij de behandeling van reumatoïde artritis gebruikt⁶.

De uitkomsten van het in 2004 gestarte PRIMA onderzoek kunnen inzicht geven in het effect van de onderhoudsbehandeling met rituximab bij niet eerder behandelde patiënten met folliculair lymfoom die voorafgaand zijn behandeld met eerstelijns chemotherapie (CVP, CHOP, FMC of MCP) in combinatie met rituximab^{9,25}.

5. Door de fabrikant aangegeven waarde van rituximab

5.a. Claim van de fabrikant

Met betrekking tot het gebruik van rituximab als onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom beperkt de claim van de fabrikant zich tot de geregistreerde indicatie.

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

De CFH is het met de claim van de fabrikant eens.

6.a CFH Advies

Patiënten met gevorderd laaggradig folliculair lymfoom die niet eerder zijn behandeld kunnen met chemotherapie in combinatie met rituximab worden behandeld. Bij geen of onvoldoende reactie op de eerste behandeling, is in combinatie met chemotherapie hernieuwde toepassing mogelijk. Wanneer patiënten op deze behandeling reageren kan aansluitend onderhoudstherapie met rituximab plaatsvinden tot progressie of gedurende maximaal twee jaar. Bij de behandeling van een chemoresistent of een tweede of volgend recidief kan zondig ook rituximab monotherapie worden gebruikt.

7. Literatuur

1. Evans LS, Hancock BW. Non Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362:139-146.
2. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncology* 2004; 5:341-353.
3. Winter JN, Gascoyne RD, Van Besien K. Low-grade lymphoma. *Hematology* 2004:203-220.
4. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab. A review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Drugs* 2003; 63:803-843.
5. Cvetkovic RS, Perry CM. Rituximab. A review of its use in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Drugs* 2006; 66:791-820.
6. 1B tekst rituximab (MabThera®)(rev. 8; 29-07-2006). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
7. CBO/HOVON/iMTA richtlijn non-Hodgkin lymfoom. Van Zuiden Communications, Alphen ad Rijn, 2004 (www.richtlijnonline.nl).
8. Faber LM. HOVON-richtlijn: behandeling van het indolente non-Hodgkin lymfoom. *Ned Tijdschr Hematol* 2006. voor publicatie geaccepteerd.
9. EPAR & variation assessment report rituximab (Mabthera®). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
10. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non Hodgkin's lymphomas: NCI sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1244-1253 (IWG criteria).
11. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
12. Cohen Y, Solal-Céligny P, Polliack A. Rituximab therapy for follicular lymphoma: a comprehensive review of its efficacy as primary treatment for relapsed disease, re-treatment and maintenance. *Haematologica/J Haematol* 2003; 88: 811-823.
13. Hainsworth JD, Litchey S, Burris HA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4261-4267.
14. Ghielmini M, Hsu-Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103:4416-4423.
15. Hochster HS, Weller E, Ryan T, et al. Results of E1496: a phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:566 (abstract 6502).
16. Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after CVP with or without maintenance rituximab in advanced follicular lymphoma (FL): results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 2005; 106: 349.
17. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (R-MCP) is superior to MCP alone in advanced indolent and follicular lymphoma - results of a phase III study (OSHO39). *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl 5):v51-v52 (abstract 160).
18. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling MH, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106:3725-3732.
19. Marcus R, Imrie K, Belch A. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105:1417-1423.
20. Solal-Celigny P, Imrie K, Belch A, et al. Mabthera (rituximab) plus CVP chemotherapy for first-line treatment of stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): confirmed efficacy with longer follow-up. *Blood* 2005; 106: 350.
21. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005; 106:3725-3732.
22. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (R-FCM) in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; Epub Aug 31 (www.bloodjournal.org).
23. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006; Epub July 27 (www.bloodjournal.org).
24. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1088-1095.
25. Studieprotocol PRIMA/HOVON 73 onderzoek. Versie 3.2 dd. 14-02-2006 (www.hovon.nl).

26078647 def. versie rituximab (Mabthera®)

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

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

Vraagstelling Doelmatigheidstoets Rituximab (MabThera®) bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom – 2006/ 2007

1. Inleiding

Het CTG/ZAIo heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van rituximab (MabThera®) bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van rituximab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch (FE) onderzoek¹. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor rituximab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid (kosteneffectiviteit) van rituximab 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 uitkomstenonderzoek 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 rituximab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager geeft aan dat er nog geen publicaties beschikbaar zijn waarin de kosteneffectiviteit of doelmatigheid van rituximab bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom beschreven is. Het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van rituximab is uitgevoerd in PubMed met de zoektermen:

- 'MabThera/rituximab maintenance' in combinatie met 'cost-effectiveness', 'cost-utility' 'QoL', 'cost'.
- 'NHL maintenance' in combinatie met 'cost'
- 'NHL therapy' in combinatie met 'cost', 'cost-effectiveness', 'cost-utility' en 'QoL'

In totaal waren er 210 hits, waarvan 90 klinische studies, en 118 niet specifiek waren voor de indicatie onderhoudstherapie. Eén studie betrof een kosten-minimalisatie analyse van herbehandeling van NHL in de UK in 1999². Een andere studie betrof de kosten-utiliteitsanalyse van rituximab bij de indicatie diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) in Nederland³.

Conclusie: De CFH adviseert voor de beoordeling van de doelmatigheid na ten hoogste drie jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en hierbij ook andere databases dan PubMed (bv. OHE-HEED) te gebruiken.

3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van rituximab bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, dat wil zeggen dat de investering in rituximab 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 rituximab bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom (NHL)
- De doelmatige toepassing van rituximab bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom (NHL) in de praktijk

De eerste onderzoeksvraag betreft de doelmatigheidsindicatie en luidt: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van rituximab bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom 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.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: "Hoe en bij wie wordt rituximab bij de indicatie onderhoudsbehandeling van folliculair lymfoom 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.

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie afgegeven. De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op een Markov model, waarvan de aanvrager een elektronische versie heeft meegestuurd. Het model is gebaseerd op de EORTC 20981 fase III registratie studie van rituximab onderhoudsbehandeling bij patiënten met folliculair NHL die een respons vertoonden op initiële inductietherapie met CHOP of R-CHOP⁴. In het model wordt bij deze groep patiënten de onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende maximaal 2 jaar vergeleken met ondersteunende zorg gedurende deze periode of totdat progressie optreedt. De uit de EORTC20981 verkregen effectiviteitsparameters progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) worden in het model voor 30 jaar geëxtrapoleerd. Utiliteiten zijn verkregen uit een Engelse studie naar NHL⁷. De zorgconsumptiegegevens zijn gebaseerd op gepubliceerde Nederlandse gegevens⁵ waaraan Nederlandse kostprijzen zijn gekoppeld (€, 2006).

De kosten-utiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €27.094 per QALY en €24.564 per gewonnen levensjaar (LYG). De behandeling met rituximab kost in totaal gemiddeld €47.635 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de kwaliteit van leven van 4,49 over de gehele analyseperiode. Behandeling met ondersteunende zorg kost in totaal gemiddeld €20.540 per patiënt voor de gehele analyseperiode en resulteert in een toename van de kwaliteit van leven van 3,52 over de gehele analyseperiode.

De aanvrager geeft een gedetailleerde beschrijving van het Markov model en de analyses die ten grondslag liggen aan de doelmatigheidsindicatie (zie ook 4.g). Hetzelfde Markov-model, zonodig met wat aanpassingen, zal worden gebruikt voor het vaststellen van de doelmatigheid op $t=3$ jaar.

Het voorstel bevat een uitgewerkte versie van het uitkomstenonderzoek, op basis waarvan zowel een uitspraak over de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing mogelijk is. Het uitkomstenonderzoek is gebaseerd op de lange termijn vervolgegegevens van de EORTC registratie trial, alsmede op prospectieve gegevens uit de Nederlandse Hemobase en de nog op te zetten patiëntenregistratie in samenwerking met de HOVON, het IKC en het iMTA (verder de HOVON registratie genoemd).

Conclusie: De onderzoeksvraag is duidelijk beschreven. De doelmatigheidsindicatie, het model en het voorgestelde uitkomstenonderzoek worden adequaat beschreven.

4. Onderzoeksopzet

4.a. Geregistreerde indicatie

Rituximab onderhoudstherapie is geïndiceerd voor patiënten met recidiverend of refractair folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie met chemotherapie al dan niet in combinatie met rituximab.

4.b. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die gebruikt wordt voor de doelmatigheidsindicatie en voor het uitkomstenonderzoek betreft patiënten uit de EORTC 20981 fase III registratie studie⁴. Aan deze studie deden 130 centra in Canada, Australië, Nieuw-Zeeland, Europa en Zuid-Afrika mee. Patiënten waren 18 jaar en ouder met een CD20-positieve, graad 1-3 folliculair lymfoom, Ann Arbor stadium III of IV bij initiële diagnose met een recidief na of resistentie tegen een maximum van systemische chemotherapie behandelingen zonder anthracycline. De 465 deelnemende patiënten werden tweemaal gerandomiseerd. Allereerst werden patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met CHOP (combinatie van cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine/prednison) of rituximab plus CHOP (R-CHOP) als inductietherapie. In totaal deden hieraan 79 Nederlandse patiënten mee. Vervolgens werden patiënten met gehele of partiële remissie (n=334) gerandomiseerd naar observatie na inductietherapie (beste ondersteunende zorg) of rituximab onderhoudstherapie voor een maximale periode van 2 jaar. In totaal ontvingen 49 Nederlandse patiënten rituximab onderhoudstherapie. In de prospectieve Nederlandse patiëntenregistratie Hemobase worden gegevens van alle nieuw gediagnosticeerde NHL patiënten uit de regio Friesland vastgelegd, waaronder patiënten met folliculair NHL. Begin 2007 waren er 5 folliculair NHL patiënten met een recidief, waarvan 4 patiënten werden behandeld met rituximab onderhoudstherapie. Gegevens uit de Hemobase zullen vooral informatie opleveren over de behandeling met best ondersteunende zorg. Het lijkt aannemelijk dat de nog op te zetten HOVON registratie de behandeling van NHL patiënten vastlegt, waarbij een deel folliculair NHL patiënten betreft. Verwacht wordt dat middels deze database gegevens van 100 patiënten beschikbaar zullen zijn voor de t=3 indiening. Het betreffen gegevens over de behandeling van de patiënten alsmede gegevens over de zorgconsumptie.

4.c. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat op dit moment in Nederland geen sprake is van één standaardbehandeling. Patiënten worden herbehandeld met verschillende combinaties van chemotherapie en/of immunotherapie. Voor een beperkte groep patiënten is ook stamceltransplantatie mogelijk. De aanvrager geeft aan best ondersteunende zorg als vergelijkende behandeling te zullen meenemen. Ondersteunende zorg houdt in dat de patiënt regelmatig gecontroleerd wordt door de specialist maar geen actieve behandeling ontvangt totdat een recidief optreedt. De aanvrager dient duidelijk aan te geven wat de

plaats van rituximab onderhoudsbehandeling is in de gehele behandelstrategie van laaggradig folliculair lymfoom. Voor de vergelijkende behandeling dient te worden aangesloten bij de meest recente behandelrichtlijn van de beroepsgroep. In de HOVON richtlijn⁵ wordt een sequentiële behandeling vermeld. Naast chemotherapie en (radio-) immunotherapie wordt bij de behandeling van gevorderd folliculair lymfoom ook radiotherapie (3e en 4e lijn) gebruikt. Op dit behandelniveau komen vooral jonge patiënten soms ook in aanmerking voor (overwegend allogene) stamceltransplantatie. Patiënten die niet of onvoldoende reageren op rituximab (al of niet in combinatie met chemotherapie en bij een recidief binnen zes maanden na behandeling) kunnen nog met ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) worden behandeld.

Conclusie: De keuze van beste ondersteunende zorg als vergelijkende behandeling is aannemelijk. Het is evenwel ook mogelijk om van een behandelingsalgoritme uit te gaan, waarin de complete behandeling (1^e tot en met 4^e lijn) wordt beschreven en waarin als 2^e lijnsbehandeling het al dan niet behandelen met rituximab onderhoudstherapie staat. Het CVZ adviseert de aanvrager in ieder geval aan te sluiten bij de HOVON richtlijn indolent NHL 2006.

4.d. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

De effectiviteit is uitgedrukt in progressievrije overleving en totale overleving (de primaire uitkomstparameters uit de EORTC studie). Data voor de doelmatigheidsindicatie zijn gebaseerd op gegevens uit de EORTC 20981 studie die zijn geëxtrapoleerd met behulp van de Weibull verdeling.

Utiliteiten verkregen met de EuroQol zijn afkomstig uit onderzoek bij 222 patiënten met Non-Hodgkin lymfoom in verschillende Engelse centra⁶.

Voor de doelmatigheidsindicatie is niet uitgegaan van het maatschappelijk perspectief maar van het ziekenhuis cq. verzekeraarsperspectief – alleen de direct medische kosten zijn meegenomen in de analyse. De aanvrager motiveert deze keuze als volgt:

- In Nederland is ongeveer 36% van de patiënten met NHL jonger dan 60 jaar. Op het moment dat een NHL patient in aanmerking komt voor onderhoudstherapie met rituximab zijn vaak al een aantal jaren verstreken. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten ligt dus in de buurt van de 65 jaar.
- De beschikbare gepubliceerde zorgconsumptiegegevens die zijn gebruikt voor de doelmatigheidsindicatie zijn ook gebaseerd op het ziekenhuisperspectief
- De aanvrager geeft aan dat gezien de langere progressievrije periode na het geven van rituximab onderhoudstherapie versus beste ondersteunende zorg arbeidsparticipatie eerder mogelijk maakt. Het niet meenemen van de indirecte niet-medische kosten is dan ook een conservatieve aanname.

De meegenomen zorgconsumptie betreft de volgende 4 directe medische kosten categorieën:

- kosten van behandeling met rituximab (inclusief toediening)
- behandeling van bijwerkingen
- behandeling van recidieven
- ondersteunende zorg (controlebezoeken, inclusief benodigde testen bij de specialist)

Deze data zijn gebaseerd op gepubliceerde zorgconsumptiegegevens⁵.

In het uitkomstenonderzoek wordt effectiviteit uitgedrukt als progressievrije overleving of totale overleving, hierbij wordt gebruik gemaakt van de gegevens zoals verzameld in de EORTC 20981 studie. Er worden geen aanvullende effectiviteitsgegevens verzameld in de Hemobase en de HOVON registraties. De aanvrager ziet hier het nut niet van in aangezien de tijdsduur waarin uitkomstenonderzoek mogelijk is (ruim 2 jaar) niet lang genoeg is om overlevingsgegevens te kunnen vastleggen – de mediane overleving van folliculair NHL

patiënten bedraagt 8-10 jaar. De 'onderhoudsfase' van de EORTC 20981 trial duurt ook 2 jaar en de aanvrager is van mening dat op basis van deze gegevens extrapolatie naar lange termijn effectiviteit mogelijk is middels de modelstudie. De CFH vindt dat effectiviteitsgegevens in de prospectieve registraties verzameld dienen te worden. Dit kan dienen ter onderbouwing van de doelmatigheid op t=3. Verder zal hiermee wellicht inzichtelijk worden wat het effect is van de initiële inductietherapie (CHOP of R-CHOP) en wat het effect is van de rituximab onderhoudsbehandeling op de progressievrije overleving en algehele overleving van folliculair NHL.

De utiliteiten zoals gebruikt in de doelmatigheidsindicatie worden ook gebruikt voor het uitkomstenonderzoek. De aanvrager stelt dat er geen Nederlandse data beschikbaar zijn voor een vergelijkbare populatie en het niet de bedoeling is te interveniëren in de dagelijkse praktijk door het gebruik van vragenlijsten. De aanvrager stelt verder dat uit Engels onderzoek is gebleken dat bijwerkingen bij patiënten met NHL tijdens de behandelingsfase geen significant effect op de kwaliteit van leven hebben⁷. De CFH is van mening dat ook in Nederland utiliteiten verzameld moeten worden.

Zorgconsumptiegegevens worden verzameld in de Hemobase en HOVON registraties. Deze registraties zullen vooral gegevens opleveren over de patiëntkarakteristieken en de behandelingsmodaliteiten tijdens de progressievrije fase en na het optreden van een recidief. Zo nodig zullen aanvullende gegevens over de behandeling met beste ondersteunende zorg gebaseerd worden op retrospectieve gegevens verzameld in de Hemobase.

Ook voor het onderbouwen van de doelmatigheid op t=3 zal de aanvrager het ziekenhuisperspectief hanteren. De CFH vindt dat de aanvrager het maatschappelijk perspectief dient te hanteren, tenzij daar met een goed onderbouwde reden van kan worden afgeweken. Vooralnog hecht de CFH dan ook aan de studie van Krol et al.⁷ waarin wordt vermeld dat 64% van de patiënten met Non-Hodgkinlymfoom ouder is dan 60 jaar. Dit betekent dat een derde van de patiënten jonger is en dus nog tot de werkende populatie behoort. Indirecte kosten zullen een aanzienlijk deel van de kosten uitmaken. Gezien de aard van de aandoening lijken de directe kosten buiten de gezondheidszorg ook van belang te zijn. Het is mogelijk dat gegevens verzameld in de prospectieve registraties het tegendeel laten zien.

Het model berekent de kosten per QALY, de kosten per gewonnen levensjaar en de kosten voor progressievrije jaren.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen effectparameters. Het heeft de voorkeur effectiviteitsgegevens in de prospectieve registraties te verzamelen: ter onderbouwing van de doelmatigheid op t=3, en waarmee wellicht inzichtelijk wordt wat het effect is van de initiële inductietherapie (CHOP of R-CHOP) en wat het effect is van de rituximab onderhoudsbehandeling op de progressievrije overleving en algehele overleving van folliculair NHL. De CFH vindt ook dat de aanvrager utiliteiten dient te verzamelen voor de Nederlandse situatie. De CFH is verder van oordeel dat de aanvrager in het uiteindelijke dossier op t=3 goed moet onderbouwen waarom van het maatschappelijke perspectief kan worden afgeweken.

4.e. Tijdshorizon

De analyseperiode van de modelstudie is dertig jaar. Voor deze populatie patiënten is dat nagenoeg levenslang. Gedurende een periode van twee jaar worden effectiviteitsgegevens (EORTC 20981) en zorgconsumptie gegevens verzameld. Alleen gegevens van patiënten met een minimale vervolg duur van één jaar zullen worden gebruikt.

Conclusie: De analyseperiode van de modelstudie sluit goed aan bij de aard van de aandoening.

4.f. Methode gegevens verzameling

Data uit de EORTC 20981 studie worden gebruikt voor de doelmatigheidsindicatie en tevens voor het uitkomstenonderzoek.

Utiliteitsdata zijn niet verzameld tijdens de vervolg periode van de EORTC 20981 studie. Nederlandse utiliteitsdata zijn alleen beschikbaar voor patiënten met het agressieve Non-Hodgkin's lymfoom in de 1^e lijnsbehandeling. Omdat deze patiënten niet vergelijkbaar zijn met de onderhavige patiëntenpopulatie, zal gebruik gemaakt worden van een onderzoek bij 222 patiënten met Non-Hodgkin's lymfoom. Dit onderzoek is in 2005 in verschillende Engelse centra uitgevoerd. Ter vergelijking kan een gevoeligheidsanalyse worden uitgevoerd met de Nederlandse utiliteitsdata.

Zorgconsumptiedata worden uit de prospectieve registratiestudies Hemobase en HOVON verkregen, en voor beste ondersteunende zorg zonodig aangevuld met retrospectieve gegevens uit Hemobase.

De verwachting is dat per jaar ongeveer 430 patiënten in aanmerking komen voor rituximab onderhoudsbehandeling. In een periode van twee jaar zullen van ongeveer 100 patiënten in de HOVON registratie gegevens verzameld kunnen worden en van ongeveer 20 patiënten in de Hemobase registratie. Daarnaast worden in deze registraties gegevens verzameld over de andere behandelingsmodaliteiten bij deze patiënten, waaronder beste ondersteunende zorg. De HOVON gegevens zullen uit academische- en perifere ziekenhuizen komen. De Hemobase gegevens komen uit 5 Friese ziekenhuizen. De volgende gegevens worden in de Hemobase en HOVON registraties verzameld:

- algemene patiëntkarakteristieken (leeftijd, duur van de ziekte, behandelgeschiedenis, co-morbiditeiten, co-medicatie)
- gebruikte dosering en toedieningsschema
- duur van de behandeling
- percentage patiënten bij wie de behandeling met rituximab voortijdig afgebroken wordt en indien beschikbaar de reden waarom
- frequentie van opeenvolgende therapielijnen
- behandeling tijdens de progressievrije periode
- behandeling na een recidief
- ondersteunende zorg behandeling

De primaire uitkomstparameters: progressievrije en totale overleving komen uit de EORTC 20981 studie.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de EORTC 20981 studie, de Hemobase en HOVON studies goede bronnen voor de gegevensverzameling vormen. De aanvrager dient duidelijk te beschrijven uit welke bronnen de gegevens komen. De CFH acht het noodzakelijk additionele effectiviteitsgegevens te verzamelen in de Nederlandse registratiestudies. Verder dienen utiliteiten in Nederland verzameld te worden.

4.g. Model

Er wordt gebruik gemaakt van een voor Nederland aangepast internationaal Markov-model waarin de behandeling met rituximab vergeleken wordt met ondersteunende zorg. De lengte van de cyclus is een maand en de evaluatie periode is 30 jaar. In het model wordt een vergelijking gemaakt tussen onderhoudstherapie met rituximab en ondersteunende zorg. De patiëntenpopulatie die in het model wordt geanalyseerd is beschreven. Ogenscheinlijk wordt er geen rekening gehouden met de verschillende subpopulaties ontstaan door verschillen in voorafgaande inductietherapie (CHOP, R-CHOP, resulterend in partiële of complete remissie). Verder wordt de vergelijking gemaakt met ondersteunende behandeling. Deze behandeling wordt summier beschreven. De plaats van deze behandeling in relatie tot de mogelijke vervolg behandelingen zoals beschreven in de HOVON richtlijn wordt niet nader toegelicht.

De modelstructuur, de gebruikte gegevens en bronnen, alsmede de resultaten voor de doelmatigheidsindicatie worden transparant beschreven. De beschrijving van de aannames verdient meer aandacht in het in te dienen dossier op t=3.

1. Uit de univariate gevoeligheidsanalyses zijn de volgende kritische parameters gekomen: duur van het behandelingseffect van rituximab
2. frequentie van behandeling na het optreden van een recidief ('relapse')
3. kosten van behandeling na optreden van een recidief

Conclusie: De beschrijving van het Markov-model is duidelijk. De aanvrager dient het model en de aannames zonedig aan te passen voor de analyses van de doelmatigheid op t=3 jaar.

5. Doeltreffende toepassing

Op basis van de resultaten uit de HOVON en Hemobase registraties kan een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk. Dit staat duidelijk beschreven in het dossier van de aanvrager.

6. Uitvoerbaarheid

Het model is toepasbaar voor de Nederlandse situatie. De uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek hangt samen met het verloop van de databases en internationale studie. De participatie van de beroepsgroep, HOVON, is essentieel.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek waarschijnlijk goed uitvoerbaar is.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De door de aanvrager genoemde knelpunten en randvoorwaarden zijn:

1. Door de gemiddelde lange overleving van patiënten met folliculair Non Hodgkin's lymfoom is het niet zinvol om gedurende 2 jaar effectiviteitsgegevens in de Nederlandse praktijk te verzamelen.
2. De onduidelijkheid of voldoende Nederlandse zorgconsumptie gegevens verzameld kunnen worden om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over het zorggebruik bij de behandeling met rituximab (verwachting < 100 patiënten /jaar in de database).
3. De onduidelijkheid betreffende de onderlinge vergelijkbaarheid van patiënten van wie gegevens worden verzameld
4. De onzekerheid omtrent de vergelijkbaarheid van patiënten behandeld met rituximab en patiënten niet behandeld met rituximab.
5. De mogelijke veranderingen in het behandelplan van patiënten met Non-Hodgkin's lymfoom die van invloed kunnen zijn op het doelmatigheidsonderzoek.
6. Participatie van behandelcentra is essentieel voor het slagen van het onderzoek.
7. Het is onduidelijk wanneer en op welke wijze de HOVON registratie zal starten.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten en voegt hieraan toe de onduidelijkheid omtrent de vergelijkende behandeling.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Overige studies dan de open-label EORTC 20981 follow-up studie worden niet vermeld.

9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling voldoende is uitgewerkt en dat op basis van de beschreven modelstudie en het uitkomstenonderzoek een uitspraak over zowel de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing mogelijk is over 3 jaar.

De aanvrager dient rekening te houden met de volgende aspecten:

- 1) De CFH is van oordeel dat de aanvrager de keuze van de vergelijkende behandeling duidelijk moet motiveren in relatie tot de HOVON behandelrichtlijn. Verder dient deze behandeling goed omschreven te worden.
- 2) Nadere effectiviteitsgegevens (progressievrije overleving, algehele overleving en mogelijk utiliteiten) dienen in het uitkomstenonderzoek bepaald te worden en in het model geanalyseerd te worden.
- 3) De aanvrager dient utiliteiten voor de Nederlandse situatie te meten.

10. Literatuur

1. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen, april 2006.
2. Sweetenham J, Hieke K, Kerrigan M. et al. Cost-minimization analyses of CHOP, fludarabine and rituximab for the treatment of relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the UK. *British Journal of Haematology* 1999; 106: 47-54.
3. Groot MT, Lugtenburg PJ, Hornberger J. et al. Cost-effectiveness of rituximab (MabThera®) in diffuse large B-cell lymphoma in the Netherlands. *European Journal of Haematology* 2005; 74: 194-202
4. Van Oers MR et al. Rituximab in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular NHL; results of a phase III prospective randomized intergroup trial. *Blood*. 2006; 108: 3295-3301.
5. van Agthoven M et al. Cost analysis of common treatment options for indolent follicular non Hodgkin's lymphoma. *Hematologica* 2005;90: 1422-1432.
6. Faber LM. HOVON-richtlijn: behandeling van het indolente non-Hodgkin lymfoom. *Ned Tijdschr Hematol* 2006. voor publicatie geaccepteerd.
7. Oxford Outcomes Ltd. Utility values in follicular lymphoma. Draft report, presented to Roche UK, 16 December 2005.
8. Krol AD, Le Cessie S, Snijder S et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the Netherlands: results from a population-based registry. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 451-458