

## Farmacotherapeutisch rapport clofarabine (Evoltra®) bij de indicatie pediatrische acute lymfatische leukemie.

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel clofarabine (Evoltra®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is clofarabine vergeleken met de best mogelijke ondersteunende zorg. De CFH is tot de conclusie gekomen dat bij uitbehandelde kinderen en jong volwassenen met acute lymfatische leukemie de behandeling met enkele cycli clofarabine bij ongeveer een kwart van de behandelde patiënten tot een kortdurende remissie leidt. Daardoor kan bij sommige patiënten een stamceltransplantatie worden uitgevoerd op basis waarvan een meer langdurige remissie zou kunnen worden bereikt. Het behandelresultaat van clofarabine is aanmerkelijk beter dan het resultaat dat onder gebruikmaking van de best mogelijke ondersteunende zorg wordt bereikt. Door de relatief eenvoudige opzet van het onderzoek en de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens is niet duidelijk bij welke patiënten met gevorderd en/of chemotherapie resistente acute lymfatische leukemie clofarabine het meest effectief is. Het gebruik van clofarabine leidt vaak tot ernstige en soms ook levensbedreigende bijwerkingen als infectie, het tumorlysisyndroom, het capillaire-lek-syndroom en pericarditis (met exsudaat). Verschillende orgaanfuncties kunnen ernstig worden aangetast door clofarabine. Mede hierdoor mag dit middel alleen worden gebruikt bij patiënten met een voldoende lever- en/of nierfunctie. Er is geen onderzoek gedaan bij kinderen jonger dan één jaar.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg heeft clofarabine bij de behandeling van uitbehandelde kinderen en jong volwassenen met acute lymfatische leukemie na het falen van tenminste twee voorgaande chemotherapeutische behandelingen een therapeutische meerwaarde.

### 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Clofarabine
<b>Samenstelling</b>	Clofarabine (1 mg/ml) als concentraat voor intraveneuze infusie (20 ml) met hulpstoffen.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Behandeling van acute lymfatische leukemie bij kinderen met een recidief of die refractair zijn na minimaal met twee eerdere regimes te zijn behandeld en waarbij van geen van de andere behandelopties mag worden verwacht dat deze resulteert in een blijvende reactie.
<b>Dosering</b>	52 mg/m <sup>2</sup> IV op vijf achtereenvolgende dagen. Een volgende cyclus wordt twee tot zes weken na de startdag van vorige behandeling toegediend, echter alleen wanneer de normale hematopoëse is hersteld en de orgaanfunctie terug is op de uitgangssituatie. Bij ernstige infectie of niet-hematologische bijwerkingen kan de dosering met 25% worden verminderd.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Als analogon van het purinenucleoside adenine neemt clofarabine de plaats van dit nucleoside in DNA en RNA in. De aanwezigheid van clofarabine verstoort de werking van RNA-reductase en DNA-polymerase waardoor het groeiproces van maligne cellen wordt geremd en celdood optreedt.
<b>Bijzonderheden</b>	De Europese Commissie heeft clofarabine in 2002 de status van weesgeneesmiddel toegekend. In 2006 is clofarabine geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden. Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte was het niet mogelijk om volledige informatie betreffende de baten en risico's van dit geneesmiddel te verkrijgen.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Acute lymfatische of lymfoblastaire leukemie (ALL) is een snel verlopende maligne bloedziekte waarbij als gevolg van klonale proliferatie uit een afwijkende hematopoëtische stamcel in het beenmerg afwijkende, niet of nauwelijke gedifferentieerde lymfocyten (blasten) worden gevormd. De massale vorming van blasten doet de ontwikkeling van normale lymfocyten sterk afnemen. In korte tijd wordt de bloedcelpopulatie nagenoeg geheel door blasten vervangen en metastaseert de ziekte naar de lymfeknopen, huid- en botweefsels en het centrale zenuwstelsel (Jaffe et al. 2001<sup>1</sup>; Provan et al. 2004<sup>2</sup>; Pui & Evans 2006<sup>3</sup>; SKION/DCOG Protocol ALL 10 2004<sup>4</sup>; NCI PDQ childhood acute lymphoblastic leukemia, rev. 2007<sup>5</sup>). De diagnose van acute lymfatische leukemie geschiedt in eerste instantie op basis van de morfologie en de cytochemie van de leukemische cellen (FAB-classificatie). Deze eerste diagnose wordt aangevuld met de uitkomsten van immunologisch en cytogenetisch (aantonen van chromosomale mutaties) onderzoek. Bij kinderen komt het common ALL-subtype (B-lymfoblasten) het meeste voor (60%). De prognose van dit subtype is beter dan van andere subtypen. Uit de uitkomsten van cytogetische onderzoek kan een betere of slechtere prognose van het behandelresultaat worden afgeleid<sup>2-5</sup>.

De behandeling van acute lymfatische leukemie bij kinderen en jong volwassenen bestaat uit chemotherapie, al of niet in combinatie met immunotherapie, radiotherapie en/of stamceltransplantatie en aangevuld met verschillende therapieondersteunende maatregelen<sup>2-5</sup>. Getracht wordt de ziekte door een in vergelijking met de voor volwassenen gebruikelijke behandeling, zeer intensieve chemotherapie geheel te verdrijven op basis van het 'minimale residuale ziekte' concept onder gebruikmaking van immunologische (oa. flow cytometrie) en moleculaire biologische (FISH, RT/PCR) technieken. Als de initiële behandeling slaagt, wordt deze gevolgd door een soms langdurige consolidatie- en onderhoudsbehandeling. Een snelle reductie van het aantal maligne cellen tot een factor  $10^{-4}/10^{-5}$  (1 abnormale cel tussen 10.000/100.000 normale cellen) tijdens de inductiebehandeling is gerelateerd aan een zeer goede prognose (ziektevrije overleving > 95%). De aanwezigheid van MRD enkele weken na de start van de behandeling is daarentegen een slechte prognose (ziektevrije overleving  $\leq$  30%). Gezien de gunstige prognose voor chemotherapie komen kinderen na diagnose van acute lymfatische leukemie, behoudens gevallen waarbij de kans op recidief zeer groot is, niet in aanmerking voor een stamceltransplantatie. Twee jaar na een eerste behandeling is de kans op een recidief het grootst. Bij jonge kinderen bedraagt de overlevingskans 75-80%. Bij oudere kinderen en jong volwassenen is deze ongeveer 70%<sup>2-5</sup>.

De behandeling met tweedelijns chemotherapie leidt bij meer dan de helft van de patiënten tot een relatief kortdurende remissie (< 6 maanden). De duur van de eerste remissieperiode na chemotherapie of stamceltransplantatie is maatgevend voor kans op een succesvolle verdere behandeling. Terugkomst van de ziekte in het centrale zenuwstelsel is een zeer slechte prognose. Afhankelijk van de risicofactoren bedraagt de gebeurtenisvrije overleving 14 tot 50%. Het ondergaan van een stamceltransplantatie is de enige manier waarmee een duurzaam herstel kan worden bereikt. Voor kinderen met een tweede recidief geldt dit in nog sterkere mate<sup>2-4</sup> (Roy et al. 2005<sup>6</sup>). De overleving van kinderen bij wie twee of meer voorgaande behandelingen geen resultaat hebben en bij wie daarna de ziekte terugkeert bedraagt slechts een tiental weken<sup>2-6</sup>.

Met een incidentie van ongeveer 8 gevallen per 1.000.000 kinderen is acute lymfatische leukemie een zeldzame ziekte. Desondanks is deze bloedziekte bij kinderen, vooral in de leeftijd van twee tot tien jaar (mediaan 3,5 jaar), de meest voorkomende maligne ziekte (ca. 30% van alle gevallen). In Nederland wordt de ziekte jaarlijks bij ongeveer 130 kinderen vastgesteld. Ongeveer 100 kunnen succesvol worden behandeld. Voor de resterende groep is een herhaalde behandeling nodig waardoor ongeveer de helft alsnog kan worden genezen. Jaarlijks zijn er echter een tiental kinderen die ook na herhaalde behandeling niet genezen<sup>2-6</sup>.

Het tweede generatie purinenucleoside clofarabine is voortgekomen uit de deoxyadenosine analogen cladribine en fludarabine. Evenals deze stoffen dient clofarabine voor haar cytotoxische werking door deoxycytidine kinase intracellulair te worden gefosforyleerd. Als trifosfaat remt clofarabine de activiteit van DNA polymerases en RNA reductases en induceert het apoptose door de vrijzetting van cytochroom C en andere pro-apoptotische factoren uit de mitochondriën<sup>7,8</sup>.

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

Bij patiënten met gevorderde acute lymfatische leukemie is de kans op een succesvolle behandeling na een tweede recidief of bij resistentie tegen chemotherapie niet groot. In dit laatste stadium van de ziekte worden deze patiënten behandeld met de best mogelijke ondersteunende zorg. Clofarabine dient hiermee te worden vergeleken.

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

Bij de evaluatie van clofarabine is gebruik gemaakt van de 1B-tekst<sup>7</sup>, het EPAR<sup>9</sup> en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 10 mei 2007 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): clofarabine, acute lymphoblastic/lymphatic leukaemia. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op<sup>4,5</sup>.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van clofarabine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De mediane overleving is hierbij de primaire effectiviteitsparameter (Guideline 2006<sup>9</sup>). Wanneer door de behandeling het verloop van de ziekte sterk wordt vertraagd, worden ook minder definitieve parameters als de mediane ziektevrije overleving of de progressievrije overleving als maat voor het behoud van de werkzaamheid gebruikt. Wanneer het specifiek gaat om het behandelresultaat van patiënten bij wie de ziekte zich al in een vergevorderd stadium bevindt, zijn de respons en de duur van de respons van belang. De respons op behandeling kan bestaan uit een complete remissie (CR; afwezigheid van blasten in het bloed en van ziekteverschijnselen op plaatsen buiten het beenmerg,  $\leq 5\%$  blasten in het beenmerg, een herstel van het aantal bloedplaatjes [ $100 \times 10^9$  per liter] en meer dan  $1,0 \times 10^9$  neutrofielen per liter), een complete remissie zonder normalisering van het aantal bloedplaatjes (CRp). Bij een partiële respons (PR) zijn er geen blasten in het bloed, ligt het aantal blasten in beenmerg tussen de 5 en 25%, zijn normale voorlopercellen aanwezig en kwalificeert het beeld van het beenmerg zich niet voor een complete remissie. Het algehele responspercentage (ORR) is het percentage patiënten met een complete remissie en een bijna complete remissie<sup>2,5</sup>.

### **4.a. Werkzaamheid en effectiviteit**

In een fase I onderzoek bleek clofarabine actief te zijn bij kinderen met meervoudig eerder behandelde of chemotherapieresistente acute lymfatische leukemie en acute myeloïde leukemie<sup>8</sup>(Jeha et al. 2005<sup>10</sup>). De maximaal verdraagbare dosering bedroeg  $52 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  gedurende vijf achtereenvolgende dagen. Bij vier van de zeventien kinderen met acute lymfatische leukemie resulteerde de behandeling met deze of een lagere dosering clofarabine in een complete remissie, één kind bereikte een gedeeltelijke remissie (ORR: 29,4%). De mediane duur van de remissie bedroeg ongeveer één jaar<sup>8,10</sup>.

De resultaten van dit fase I onderzoek leidde tot het opzetten van een éénarmig, open en niet-vergelijkend fase II onderzoek bij kinderen en jong volwassenen met acute lymfatische leukemie (CLO-212)<sup>8</sup>(Jeha et al. 2006<sup>11</sup>). De registratie van clofarabine is grotendeels gebaseerd op de resultaten van dit 28 maanden durende onderzoek waaraan 61 kinderen en jong volwassenen met een mediane leeftijd van 12 jaar (range 1-20 jaar; m: 37; v: 24) deelnamen. De meeste patiënten hadden twee of drie keer eerder (mediaan: 3) een inductiebehandeling ondergaan en bij 18 (30%) was tenminste één stamceltransplantatie uitgevoerd. Vijfendertig patiënten waren resistent tegen de laatste chemotherapeutische behandeling. De meeste patiënten werden twee keer (mediaan) met clofarabine behandeld (range 1- 11 behandelingen). De tijd tussen opeenvolgende behandelingen bedroeg 28 dagen (mediaan; range 12-55 dagen). Het meest voorkomende vorm was voorloper-B-ALL (76%). Diploidie (N=13) en pseudodiploidie (N=17) waren de meest voorkomende karyotypen. De hieronder vermelde gegevens hebben betrekking op de stand van zaken ruim drie jaar na de start van het onderzoek en beschrijven de intention-to-treat populatie<sup>8,11</sup>.

Bij zeven patiënten resulteerde de behandeling met clofarabine in een complete remissie, vijf kinderen bereikten een remissie zonder herstel van het aantal bloedplaatjes. Het algehele responspercentage lag hierdoor op 20%. De mediane duur van de remissie bij deze patiënten bedroeg 29 weken (range 1-48). Bij zes patiënten kwam het tot een partiële respons. Bij deze patiënten bedroeg de mediane responsduur slechts vijf weken. Voor de chemotherapieresistente patiënten was het algehele responspercentage 26% (CR: N=4; CRp: N=6; PR: N=3). Een respons werd zowel bij patiënten met B- als T-type acute lymfatische leukemie waargenomen. Zes van de zeven patiënten met een complete remissie waren bij het sluiten van het onderzoek nog in leven (range 8-70 weken). Voor patiënten met een niet geheel complete remissie bedroeg de duur van algehele overleving 54 weken (range 9-89), voor patiënten met een gedeeltelijke respons 30 weken (range: 7-47). Voor alle patiënten was de duur van algehele overleving 13 maanden. Voor patiënten bij wie de behandeling niet aansloeg (N=33) of die niet konden worden geëvalueerd (N=10) bedroeg de duur van algehele overleving 7,6 weken. Aan het einde van de onderzoeks- en evaluatieperiode waren nog zeven patiënten in leven. Bij een beperkt aantal patiënten (N=9) werd na behandeling met clofarabine een stamceltransplantatie uitgevoerd (CR: N=2, CRp: N=2; PR: N=3; onbekend/falen: N=2). Bij deze groep varieerde de duur van algehele overleving tussen 30,1+ en 131,4+ weken. Van hen waren aan het einde van het onderzoek nog zes in leven (CR: 2; CRp: 1; PR: N=2; onbekend: N=1). Bij de zevende overlevende patiënt (CRp) zou een stamceltransplantatie worden uitgevoerd. Van de patiënten (N=4) bij wie geen transplantatie werd uitgevoerd was de duur van de remissie langer dan acht weken (8+; 12; 37+ en 48 weken). Bij meer dan de helft van de patiënten leidde de behandeling tot een verbetering van de Karnovsky-Performance score<sup>8,11</sup>.

**Discussie:** bij kinderen en jong volwassenen die tenminste twee keer eerder waren behandeld of met chemotherapieresistente ziekte leidde de behandeling met één of twee cycli clofarabine bij 30% tot een respons op basis waarvan het uitvoeren van een (herhaalde) stamceltransplantatie mogelijk zou kunnen zijn. Er leek hierbij geen verschil te zijn tussen het effect na een herhaald recidief en bij resistentie tegen chemotherapie. Het resultaat van de kortdurende behandeling met clofarabine (1-2 cycli) is aanmerkelijk beter dan het effect dat met de voor deze patiënten tot nu toe gebruikelijke behandeling – best mogelijke ondersteunende zorg - zou worden bereikt<sup>2-6</sup>. Het is echter niet duidelijk waarom bij maar een beperkt aantal patiënten met een duidelijke respons op de behandeling een stamceltransplantatie werd uitgevoerd. Het is ook niet duidelijk of en in welke mate het behandelresultaat is gerelateerd aan de voor de behandeling van gerecidiveerd acute lymfatische leukemie ontwikkelde Berlijn-Frankfurt-Münster-risicofraterificatie en bij welke patiënten de behandeling met clofarabine het meeste effect sorteert<sup>2-6</sup>.

**Conclusie:** bij uitbehandelde kinderen en jong volwassenen met acute lymfatische leukemie leidt de behandeling met enkele cycli clofarabine bij ongeveer een kwart tot een kortdurende remissie. Daardoor is het mogelijk bij sommige patiënten een stamceltransplantatie uit te voeren op basis waarvan er een meer langdurige remissie kan worden bereikt. Het behandelresultaat van clofarabine is aanmerkelijk beter dan het resultaat dat onder gebruikmaking van de best mogelijke ondersteunende zorg wordt bereikt. Door de relatief eenvoudige opzet van het onderzoek en de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens is niet duidelijk bij welke kinderen met gevorderde of chemotherapieresistente acute lymfatische leukemie clofarabine het meest effectief is.

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

Bij vrijwel alle met clofarabine behandelde patiënten in de leeftijd tussen de één en twintig jaar (N=132) deden zich vaak ernstige bijwerkingen voor die aan het gebruik van het middel werden toegeschreven. Het ging in het bijzonder om angstgevoelens, misselijkheid, overgeven, hoofdpijn, koorts, jeuk en huidontstekingen. Neutropenie (vaak in combinatie met koorts) is een veelvoorkomende hematologische bijwerking. Bij veel patiënten leidt de behandeling tot een soms ernstige aantasting van de lever-, galfunctie en/of nierfunctie. Desondanks stakten slechts twee patiënten als gevolg van bijwerkingen (hyperbilirubinemie) de behandeling met clofarabine. Vier patiënten overleden als direct gevolg van de behandeling. Relatief veelvoorkomende ernstige en soms ook levensbedreigende bijwerkingen waren infecties, het tumorlyssyndroom, het capillaire- lek-syndroom en cardiale bijwerkingen als pericarditis (met exsudaat). Als gevolg hiervan en de nog bestaande onduidelijkheid over de aard en de ernst van bijwerkingen, in het bijzonder bij behandelingen van meer dan twee cycli, zijn door de CHMP specifieke maatregelen opgelegd ter beperking en registratie van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen<sup>7,8,10,11</sup>.

Conclusie: het gebruik van clofarabine leidt vaak tot ernstige en soms ook levensbedreigende bijwerkingen waarbij verschillende orgaanfuncties ernstig kunnen worden aangetast.

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

Gegevens over het effect van de behandeling met clofarabine op de kwaliteit van leven zijn niet beschikbaar.

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

Clofarabine is een nieuw geneesmiddel voor een zeldzame aandoening. De registratie is onder uitzonderlijke omstandigheden tot stand gekomen. Wereldwijd zijn er minder dan 1.000 patiënten behandeld. In Europa zijn inmiddels enige tientallen patiënten behandeld.

Conclusie: de ervaring met clofarabine is beperkt.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van clofarabine bij kinderen jonger dan één jaar.

Behalve overgevoeligheid voor clofarabine of één van de hulpstoffen zijn een verminderde lever- en/of nierfunctie contra-indicaties voor de toepassing van dit geneesmiddel.

Conclusie: clofarabine is alleen toepasbaar bij kinderen met een voldoende lever- en/of nierfunctie.

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

Per behandelcyclus wordt clofarabine gedurende vijf achteréenvolgende dagen middels een twee uur durend infuus toegediend.

### **5. Overige overwegingen**

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

Clofarabine is verkrijgbaar in flacons met 20 ml oplossing (1 mg/ml). Eén flacon kost € 1.675,00 (AIP, ex. BTW). Een kind van 10-11 jaar heeft een lichaamsoppervlak van ongeveer 1,2 m<sup>2</sup> (volwassen: 1,7-1,8 m<sup>2</sup>). Bij gebruik van de aanbevolen dosering (52 mg/m<sup>2</sup>) is per behandeling 1,2 x 52 = 62,4 mg clofarabine nodig. Per cyclus is dit 312 mg (16 flacons). De kosten daarvan bedragen € 26.800,00. De kosten van de gebruikelijke twee behandelcycli bedragen € 53.600,00. Per meer of minder gebruikte set flacons (2 x 5 stuks) komt hier € 16.750,00 bij of nemen de kosten met dit bedrag af.

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

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

Clofarabine dient te worden gebruikt bij kinderen en jong volwassenen met acute lymfatische leukemie bij wie de ziekte na tenminste twee voorgaande behandelingen terugkomt of bij de ziekte chemotherapieresistent is en die als uitbehandeld worden beschouwd.

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

Bij uitbehandelde kinderen en jong volwassenen met acute lymfatische leukemie leidt de behandeling met enkele cycli clofarabine bij ongeveer 25% tot een kortdurende remissie. Daardoor is het mogelijk bij sommige patiënten een stamceltransplantatie uit te voeren op basis waarvan een meer langdurige remissie kan worden bereikt. Het behandelresultaat van clofarabine is aanmerkelijk beter dan het resultaat dat onder gebruikmaking van de best mogelijke ondersteunende zorg wordt behaald. Clofarabine veroorzaakt vaak ernstige en soms ook levensbedreigende bijwerkingen. Door de relatief eenvoudige opzet van het onderzoek en de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens is niet duidelijk bij welke kinderen met gevorderde of chemotherapieresistente acute lymfatische leukemie clofarabine het meest effectief is.

## 7. CFH-advies

Clofarabine kan worden gebruikt bij kinderen en jong volwassenen met acute lymfatische leukemie na het falen van tenminste twee voorgaande chemotherapeutische behandelingen en bij wie andere behandelmogelijkheden ontbreken.

## 8. Literatuur

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, France, 2001.
2. Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J. Leukemia. Oxford Handbook of Clinical Haematology (2<sup>nd</sup> Ed). Oxford University Press, Oxford, UK, 2004, pp 149-192.
3. Pui, C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006; 354:166-178.
4. Protocol ALL 10. Protocol voor diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten met acute lymfatische leukemie. SKION, Den Haag, 2004.
5. National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic leukemia (PDQ®- health professional version). Rev. 26-04-2007. NCI-US-NIH ([www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/healthprofessional)).
6. Roy A, Cargill A, Love S, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia – lessons from the United Kingdom R2 trial. Br J Haematol 2005; 130:67-75.
7. 1B tekst clofarabine (Evoltra®)(20-07-2006). EMEA, London. ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
8. EPAR clofarabine (Evoltra®)(20-07-2006). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
9. 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](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
10. Jeha S, Gandhi V, Chan KW, et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. Blood 2004; 103:784-789.
11. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2006; 24:1917-1923.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.*

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

## Kostenprognose van opname van clofarabine (Evoltra®) in de beleidsregel weesgeneesmiddelen

### 1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor clofarabine (Evoltra®) voor de behandeling van uitbehandelde pediatrische patiënten met acute lymfatische leukemie in 2007. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel weesgeneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel weesgeneesmiddelen. 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 weesgeneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen 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

Clofarabine is geregistreerd voor de behandeling van acute lymfatische leukemie bij pediatrische patiënten. Het wordt voorgeschreven wanneer deze patiënten niet gereageerd hebben op ten minste twee andere behandelingen of de ziekte hierna opnieuw krijgen (recidiveren) en verwacht wordt dat geen enkele andere behandeling meer werkt. De enige klinische studie<sup>1</sup> waarvan gegevens beschikbaar zijn laat zien dat ongeveer 30% van de patiënten (20/61) een (gedeeltelijke) remissie vertoont waarvan 20% (12/61) een complete remissie heeft (al dan niet zonder herstel van het aantal bloedplaatjes). De mediane totale overleving in de groep patiënten met remissie is 67 weken. Een historische vergelijking tussen de uitbehandelde patiënten zonder interventie, op basis van Duitse en Nederlandse kankerregistraties, en de met clofarabine behandelde patiënten laat zien dat de mediane overleving van de clofarabine patiënten (18 weken) aanzienlijk hoger is dan de mediane overleving van de onbehandelde patiënten (9-10 weken). Op dit moment bestaat er geen andere behandeling voor deze patiënten dan palliatieve zorg.

### 2. Uitgangspunten

#### 2.1 Indicatie

De indicatie waarvoor de CFH een therapeutische waarde ziet bestaat uit de behandeling van kinderen en jong volwassenen met acute lymfatische leukemie na het falen van ten minste twee voorgaande chemotherapeutische behandelingen.

#### 2.2 Aantal patiënten

Op basis van gegevens uit Nederlandse kankerregistraties ([www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)) en het Sophia Kinderziekenhuis (<http://www.kinderkanker.nl>) wordt geschat dat er jaarlijks 130 nieuwe gevallen van een acute lymfatische leukemie bij pediatrische patiënten (tot 20 jaar) worden gediagnosticeerd. De primaire chemotherapeutische behandeling van acute lymfatische leukemie vindt plaats op basis van de richtlijnen van de SKION (<http://www.skion.nl/Protocolcie/ZC-ALL.htm#ALL10>) en hangt af van het type leukemie en duurt gemiddeld twee jaar. De gemiddelde genezingskans wordt geschat op 80% (<http://www.kinderkanker.nl>).

Van de groep patiënten die niet op behandeling reageren of recidiveren zal ongeveer de helft (10%, 13 patiënten) alsnog succesvol worden behandeld.<sup>2</sup> De overige 10% (13 patiënten) is

uitbehandeld en komt in aanmerking voor behandeling met clofarabine.<sup>2</sup> Deze behandeling zal uitsluitend plaatsvinden in de academische ziekenhuizen.

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

Op basis van de resultaten zoals gerapporteerd in de klinische studie<sup>1</sup> kan worden aangenomen dat deze patiënten gemiddeld twee behandelingscycli zullen ontvangen. De aanbevolen dosis is 52 mg/m<sup>2</sup>/dag lichaamsoppervlak per cyclus, deze wordt op vijf opeenvolgende dagen via intraveneuze infusie gedurende twee uur per dag toegediend. Het gemiddelde lichaamsoppervlak voor kinderen varieert tussen de 1.07 (9 jaar) en 1.33 (12-13 jaar) m<sup>2</sup> (<http://nl.wikipedia.org/wiki/Lichaamsoppervlak>), dus kan worden aangenomen dat de gemiddelde lichaamsoppervlakte (1.2 m<sup>2</sup>) gebruikt in de klinische studie van clofarabine<sup>1</sup> bruikbaar is.

#### *Kosten*

Clofarabine kost €1.675 per 20 ml (20 mg). Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,2 m<sup>2</sup> bedraagt de dosering 62,4 mg per dag en 312 mg per week en cyclus. Een geopende flacon kan maximaal 24 uur bewaard worden in de koelkast. Per cyclus zullen dus 16 flacons benodigd zijn; de gemiddelde patiënt zal twee behandelingscycli ontvangen en dus 32 flacons nodig hebben. Een behandelkuur van 2 behandelingscycli kost per gemiddelde pediatrische patiënt met een lichaamsoppervlakte van 1,2 m<sup>2</sup> € 53.600 (32\*1.675).

### **3. Kostenprognose**

Volgens opgave van de fabrikant komen er per jaar 13 patiënten in aanmerking voor behandeling met clofarabine. Gebruik van clofarabine kost dus totaal ongeveer € 700.000 per jaar. De geprognosticeerde kosten van clofarabine voldoen hiermee aan het in de beleidsregel weesgeneesmiddelen gestelde kostencriterium van 5% van de kosten van geneesmiddelen per academisch ziekenhuis.

### **4. Referenties**

- (1) Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1917-1923.
- (2) Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 2005; 130(1):67-75.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.*



## Vraagstelling doelmatigheidstoets clofarabine (Evoltra®) bij acute lymfatische leukemie bij uitbehandelde pediatrische patiënten

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel clofarabine (Evoltra®) voor de behandeling van acute lymfatische leukemie bij uitbehandelde pediatrische patiënten. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van clofarabine in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van acute lymfatische leukemie bij uitbehandelde pediatrische patiënten (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Uitbehandelde pediatrische patiënten met acute lymfatische leukemie.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	Best mogelijke ondersteunende zorg. Deze bestaat voornamelijk uit pijnbestrijding (palliatieve behandeling) en psychologische begeleiding.
<b>Effectiviteit</b>	Aantal gewonnen levensjaren.
<b>Kosten</b>	Directe medische kosten.
<b>Incrementele kosteneffectiviteit</b>	Kosteneffectiviteitsanalyse KEA (incrementele kosten per gewonnen levensjaar).
<b>Model</b>	Het gebruikte model is een beslisboom, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de patiënten die clofarabine en best mogelijke ondersteunende zorg ontvangen.
<b>Tijdshorizon</b>	De verwachte levensduur van de patiënt
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	De doelmatigheidsindicatie is uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar en is gebaseerd op de registratiestudie van clofarabine en Engelse kostengegevens geanalyseerd met behulp van het beschreven model.
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van clofarabine wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doelmatige toepassing van clofarabine in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<b>Gegevensverzameling doelmatigheid</b>	Uitbehandelde pediatrische patiënten met acute lymfatische leukemie die behandeld worden met clofarabine in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk zullen geïnccludeerd worden. Gegevens over de best mogelijke ondersteunende zorg zullen retrospectief verzameld worden. Van deze patiënten zal informatie worden verzameld over: <ul style="list-style-type: none"><li>• De diagnose en overige patiëntkenmerken.</li><li>• Klinisch beloop. Remissie op behandeling met clofarabine (complete remissie, remissie zonder herstel van het aantal bloedplaatjes, partiële remissie, geen meetbare remissie).</li><li>• Overleving.</li></ul>

- Beenmergtransplantatie.
- Gebruik van clofarabine (dosering, datum).
- Kwaliteit van leven met behulp van FACT-BRM<sup>1</sup> en EQ-5D.
- Kostengegevens, met name kosten van specialistische hulp, verpleging en sociaal-psychologische ondersteuning, ziekenhuisverblijf, medicatie en andere hulpmiddelen.

**Gegevensverzameling  
doelmatige toepassing**

Gegevens die inzicht geven in de doelmatige toepassing van clofarabine in Nederland zijn vergelijkbaar aan de gegevens zoals in de gegevensverzameling doelmatigheid worden verzameld.

**Duur  
gegevensverzameling  
Randvoorwaarden en  
knelpunten**

2 tot 2,5 jaar.

- Medewerking van alle kinderoncologen van de academische ziekenhuizen.
- Ontwikkeling van een gemeenschappelijk behandelingsprotocol.
- Gebruiksvriendelijke verzameling van kostengegevens.
- Minimale invasieve verzameling van kwaliteit van leven gegevens
- Verzameling van gegevens over palliatieve behandeling.

**Lopend onderzoek en  
aanvullende gegevens**

Er is momenteel enig lopend onderzoek, met name de eenarmige klinische studie (Bioenvision CLO-212) en de BIOV-III studie kunnen mogelijk additionele gegevens verzorgen.

**Eindconclusie**

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor clofarabine voldoende is uitgewerkt. Om de doelmatigheid na 3 jaar te kunnen vaststellen, is de CFH van oordeel dat de aanvrager met de volgende punten rekening moet houden:

- *Vergelijkende behandeling.* Patiëntengegevens zullen zowel prospectief (clofarabine) als retrospectief (best mogelijke ondersteunende zorg) moeten worden verzameld.
- *Gegevens uitkomstenonderzoek.* Bij deze uitbehandelde pediatrische patiënten met acute lymfatische leukemie zal in elk geval ook informatie over voorafgaande therapieën en het behandelingsschema moeten worden vastgelegd. Ook zal het behandelingsschema moeten worden vastgelegd.
- *Kosten:* De aanvrager zal naast de medische ook de niet-medische kosten moeten meenemen bij de bepaling van de totale kosten.
- *Incrementele kosteneffectiviteit/doelmatigheid na 3 jaar.* De aanvrager zal de kwaliteit van leven gegevens moeten gebruiken voor de vaststelling van de incrementele kostenutiliteit voor clofarabine in vergelijking met palliatieve behandeling.

## 1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in de academische ziekenhuizen van clofarabine (Evoltra®). De aanvrager is het ErasmusMC. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van clofarabine, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>2,4</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor clofarabine 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 van clofarabine in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doelmatige toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. 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;
- onderzoeksofzet: 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 resultaten 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 kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van clofarabine in de beleidsregel weesgeneesmiddelen te komen.

De CFH is zich bewust van het feit dat een vraagstelling doelmatigheidstoets voor een weesgeneesmiddel wordt beoordeeld. In de beoordeling van deze vraagstelling doelmatigheidstoets zal dus rekening moeten worden gehouden met een aantal factoren waarin een weesgeneesmiddel zich mogelijk onderscheidt van andere dure geneesmiddelen.

Dergelijke factoren kunnen zijn:

- zeer kleine aantallen patiënten; maximaal 15-20 patiënten per jaar zullen met clofarabine worden behandeld.
- grote heterogeniteit in de patiëntenpopulatie
- kosten per patiënt voor het geneesmiddel zijn hoog; incrementele kosten per QALY zullen mogelijk ook hoog zijn.
- afwezigheid van een alternatieve behandeling; het gaat hier om een levensbedreigende ziekte waarvoor geen alternatieven beschikbaar zijn.

Om die reden kan de opzet van het uitkomstenonderzoek, die gebruikt zal worden voor de doelmatigheidstoets, mogelijk enigszins afwijken in vergelijking met die van de dure niet-weesgeneesmiddelen. Bij een eventuele berekening en beoordeling van een incrementele kostenutiliteitsratio zal ook rekening worden gehouden met deze geschetste factoren, mits hiervoor valide wetenschappelijke argumenten aangedragen worden.

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft geen specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van clofarabine uitgevoerd in PubMed. Om die reden heeft de CFH op 1 mei 2007 een literatuursearch in Medline, EMBASE en OHE -HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'clofarabine', 'evoltra', 'acute lymphoblastic leukemia' of 'ALL' in combinatie met de zoekterm 'cost'. Dit leverde geen resultaten op.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

## 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van clofarabine bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in clofarabine in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doelmatige toepassing van clofarabine in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van clofarabine in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in de academische ziekenhuizen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van clofarabine in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van clofarabine op t=0 maar is het noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van clofarabine in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in het meegeleverde 'Evoltra® (clofarabine) Economic Report'.<sup>5</sup> De aanvrager heeft geen elektronische versie van het gebruikte model meegestuurd. De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie ook gebruikt om vast te stellen welke gegevens zijns inziens dienen te worden bepaald in het uitkomstenonderzoek. Ook heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets het uitkomstenonderzoek beschreven dat zal worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van clofarabine in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen en tevens de doelmatige toepassing van clofarabine in de praktijk te bepalen.

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

## 4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in het rapport 'Evoltra® (clofarabine) Economic Report'.<sup>5</sup>

### 4.1. Patiëntenpopulatie

De vaststelling van de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op klinische studiegegevens uit de eenarmige klinische studie (Bioenvision CLO-212)<sup>6</sup> en twee patiëntenregistraties (EURO 1 en EURO 2). Gegevens over deze patiëntenregistraties zijn niet toegevoegd aan dit dossier. In de eenarmige klinische studie<sup>6</sup> is het behandelingseffect van clofarabine bij uitbehandelde pediatrische patiënten met acute lymfatische leukemie onderzocht. In de patiëntenregistraties zijn vergelijkbare patiënten, die geen clofarabine behandeling ontvingen, gevolgd. Deze patiënten ontvingen best mogelijke ondersteunende zorg inclusief additionele actieve therapie (niet verder omschreven).

### 4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is clofarabine vergeleken met best mogelijke ondersteunende zorg. Hoewel niet verder gespecificeerd in het rapport gaat het hierbij om palliatieve zorg.

### 4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaat gebruikt in de doelmatigheidsindicatie is het aantal gewonnen levensjaren. Op basis van deze uitkomstmaat en de kosten zijn de incrementele kosten per gewonnen levensjaar berekend. Kwaliteit van leven en utiliteitsgegevens zijn niet bepaald/gebruikt bij de bepaling van de doelmatigheidsindicatie.

Bij de vaststelling van de kosten zijn alleen de directe medische kosten meegenomen. In eerste instantie is de zorgconsumptie bepaald door voor een aantal verschillende onderdelen de volgende aannames te maken:

- Gemiddelde behandeling met clofarabine wordt geschat op één behandelingscyclus hetgeen gelijk is aan twee ziekenhuisopnamen voor toediening van chemotherapie en gebruik van 36 ampullen met clofarabine.
- Voor gemiddelde ligduur als gevolg van opname voor chemotherapie wordt, op basis van Engelse referentiekosten<sup>7</sup>, zeven dagen geschat.
- Er wordt verondersteld dat er geen zorgconsumptie plaatsvindt als gevolg van bijwerkingen van clofarabine.
- Informatie over zorgconsumptie bij pediatrische patiënten met gevorderde acute lymfatische leukemie op best mogelijke ondersteunende zorg is niet beschikbaar. Daarom worden gegevens uit een studie van Guess en co-auteurs<sup>8</sup> over de zorgconsumptie als gevolg van palliatieve zorg voor patiënten met gevorderde kanker gebruikt om deze kosten te schatten. Daarbij wordt dan de zorgconsumptie voor het meest zorgintensieve kankertype als referentie voor best mogelijke ondersteunende zorg genomen.

Deze zorgconsumptiepatronen zijn vermenigvuldigd met de Engelse tarieven<sup>7</sup> om zo tot totale kosten te komen. Daarnaast worden ook nog de kosten van beenmergtransplantatie, ook op basis van de Engelse referentiekosten, geschat.

### 4.4. Tijdshorizon

Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is de verwachte levensduur van de patiënten genomen.

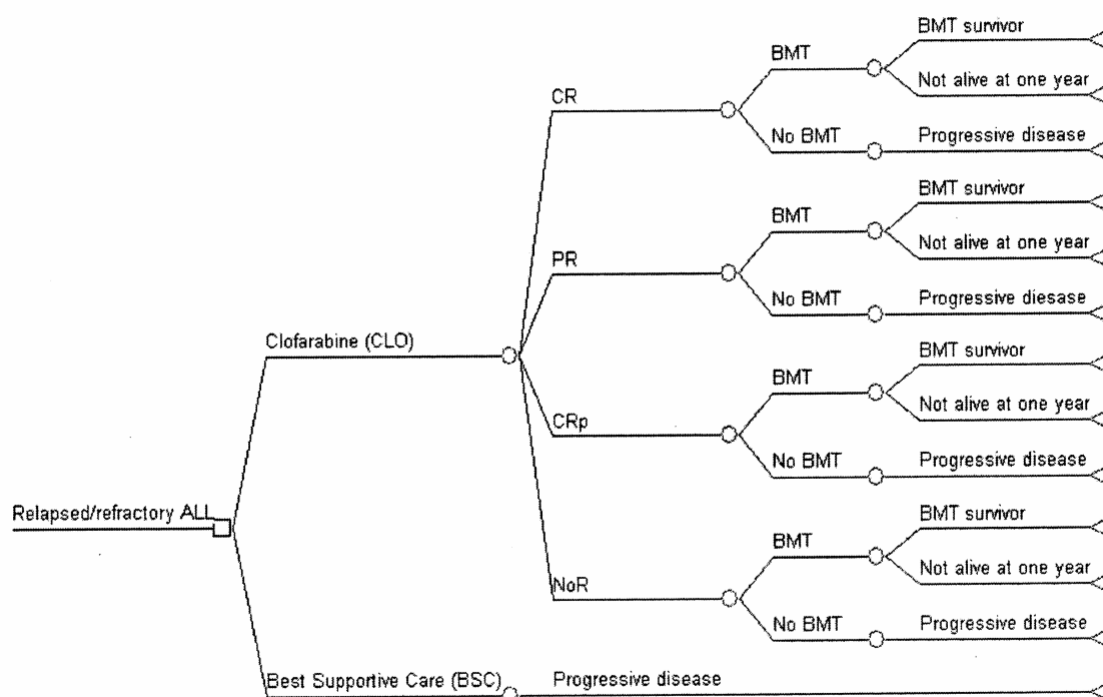
### 4.5. Model

De aanvrager heeft geen elektronische versie van het model toegevoegd aan het eerder beschreven rapport 'Evoltra® (clofarabine) Economic Report'.<sup>5</sup> Het gebruikte model is een

beslisboom, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de patiënten die clofarabine en best mogelijke ondersteunende zorg ontvangen.

- De patiënten met clofarabine zullen vervolgens in een van de volgende stadia terecht komen:
  - complete remissie ;
  - remissie zonder herstel van het aantal bloedplaatjes;
  - partiële remissie ;
  - geen meetbare remissie .
- Daarna zullen deze patiënten al dan niet een beenmergtransplantatie ontvangen. Patiënten die geen beenmergtransplantatie ondergaan zullen weer ziekteprogressie doormaken, terwijl de patiënten met een beenmergtransplantatie zullen overleven of overlijden binnen één jaar. Patiënten op best mogelijke ondersteunende zorg zullen altijd ziekteprogressie doormaken.

**Figuur 1: Structuur van het gebruikte economische model**



- De transitiekansen tussen de verschillende niveaus zijn gebaseerd op Bioenvision CLO-212<sup>6</sup> en de patiëntenregistraties EURO 1 en EURO 2. Een opvallende aanname is de overleving na beenmergtransplantatie, die wordt geschat op 67 (niet verdisconteerd) of 27 (verdisconteerd) jaar.
- Kosten en uitkomsten zijn verdisconteerd op 3.5% in lijn met de richtlijnen van het National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE).
- Op basis van een univariate gevoeligheidsanalyse wordt het effect van een aantal parameters, zoals overleving na beenmergtransplantatie, overleving met best mogelijke ondersteunende zorg, aantal ampullen clofarabine nodig per behandelingscyclus en kosten van clofarabine op de uitkomsten van het model getest.
- De aanvrager geeft aan dat dit model nog verder zal worden aangepast aan de Nederlandse situatie, bijvoorbeeld op basis van de Nederlandse (SKION) richtlijnen (ALL10)

voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (<http://www.skion.nl/Protocolcie/ZC-ALL.htm#ALL10>), klinische studies met clofarabine en informatie van klinische experts.

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

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model laten de volgende resultaten zien:

- De verwachte overleving per patiënt met clofarabine is 2.68 jaar. Verwachte overleving bij patiënten met best mogelijke ondersteunende zorg is 0.37 jaar. Het verschil tussen clofarabine en best mogelijke ondersteunende zorg is 2.31 jaar.
- De verwachte kosten per patiënt met clofarabine zijn 56,722 Engelse ponden. Verwachte kosten per patiënt met best mogelijke ondersteunende zorg zijn 5,501 Engelse ponden. Verschil in kosten tussen clofarabine en best mogelijke ondersteunende zorg is 51,271 Engelse ponden.
- De incrementele kosteneffectiviteitsratio van clofarabine in vergelijking tot best mogelijke ondersteunende zorg wordt geschat op 23,514 Engelse ponden (~ €32,000) per gewonnen levensjaar.
- De gevoeligheidsanalyses laten zien dat de verwachte overleving na beenmergtransplantatie, het aantal ampullen clofarabine per behandelingscyclus en verwachte overleving na best mogelijke ondersteunende zorg een groot effect op de gerapporteerde incrementele kosteneffectiviteit kunnen hebben. Indien de verwachte overleving na beenmergtransplantatie korter is dan 22 jaar kan de incrementele kosteneffectiviteit stijgen tot meer dan 100.000 Engelse ponden per gewonnen levensjaar.

**Conclusie:** Hoewel de CFH van oordeel is dat de beschreven doelmatigheidsindicatie op basis van het beschreven model inzichtelijk is, zijn er een aantal punten van aandacht voor het beoordelen van de doelmatigheid op t=3 jaar:

- De CFH is van oordeel dat naast gewonnen levensjaren ook kwaliteit van leven zal moeten worden meegenomen bij het vaststellen van de effectiviteit van de behandeling. Een suggestie kan zijn om met de Q-TWiST methode<sup>9</sup> de kwaliteit van leven transversaal, met behulp van de EQ-5D, in de relevante gezondheidstoestanden van deze patiënten te bepalen. Zo kan er mogelijk gebruik worden gemaakt van onderzoek dat recent naar de kwaliteit van leven bij acute lymfatische leukemie patiënten is opgestart (<http://www.vumc.nl/hoi/nieuws/index.html?intro.html~hoofd>). Gemiddelde utiliteiten die zijn bepaald in een dergelijk model kunnen vervolgens in het farmaco-economische model worden opgenomen.
- De CFH is van oordeel dat ook niet-medische kosten moeten worden meegenomen bij de bepaling van de totale kosten.
- De CFH is van oordeel dat de aanname met betrekking tot de overleving van patiënten, die tenminste één jaar na transplantatie leven, aan de hoge kant is. De gemiddelde overleving zal opnieuw, op basis van relevante Nederlandse statistische gegevens, moeten worden geschat.

## **5. Uitkomstenonderzoek**

De aanvrager beschrijft een uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van clofarabine in de dagelijkse praktijk te bepalen en de doelmatige toepassing van het gebruik van clofarabine in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen.

### **5.1 Patiëntenpopulatie**

De prospectieve studie bevat in principe alle pediatrische patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) met een recidief of na refractie. Patiënten zijn jonger dan 21 jaar. Het is te verwachten dat al deze patiënten met clofarabine behandeld zullen worden indien dit middel beschikbaar komt. Aangezien deze patiënten waarschijnlijk in een paar (of misschien wel één) academisch centra worden behandeld zou het mogelijk moeten zijn om bijna alle patiënten in dit onderzoek te includeren. Het is nu echter nog onduidelijk in hoeverre alle patiënten (en/of hun ouders) en behandelende artsen toestemming voor dit onderzoek zullen verlenen.

### **5.2 Vergelijkende behandeling**

Vergelijkende behandeling is best mogelijke ondersteunende zorg. Deze bestaat voornamelijk uit pijnbestrijding en psychologische begeleiding. De aanvrager geeft aan dat de patiënten met een vergelijkende behandeling niet in dit prospectieve onderzoek zullen worden meegenomen. De aanvrager zal proberen om retrospectieve gegevens via het BIOV111 onderzoek (geen referentie beschikbaar) vanuit het Sophia Kinderziekenhuis te verzamelen.

### **5.3 Duur gegevensverzameling**

De aanvrager beschrijft dat gegevens zullen worden verzameld gedurende de gehele periode tussen  $t=0$  en  $t=3$  jaar. Gezien de tijd die nodig is om het onderzoek op te starten en om het onderzoek te analyseren en rapporteren zullen patiëntengegevens maximaal gedurende een periode van 2 tot 2,5 jaar kunnen worden verzameld.

### **5.4 Gegevens uitkomstenonderzoek**

Het wordt niet geheel duidelijk welke gegevens in de prospectieve en retrospectieve studies worden verzameld. Op basis van de modelstudie en beschrijving van de prospectieve en retrospectieve studie lijkt het aannemelijk dat de volgende patiëntgegevens zullen worden verzameld:

- de diagnose en overige patiëntkenmerken;
- klinisch beloop. Remissie op behandeling met clofarabine (complete remissie, remissie zonder herstel van het aantal bloedplaatjes, partiële remissie, geen meetbare remissie);
- overleving;
- beenmergtransplantatie;
- gebruik van clofarabine (dosering, datum);
- kwaliteit van leven met behulp van FACT-BRM<sup>1</sup> en EQ-5D;
- kostengegevens, met name kosten van specialistische hulp, verpleging en sociaal-psychologische ondersteuning, ziekenhuisverblijf, medicatie en andere hulpmiddelen.

De gegevensverzameling vindt (waarschijnlijk) plaats door middel van een case report form die zal worden ingevuld gedurende het verblijf in het ziekenhuis. Voor het invullen van de kostengegevens wordt een speciaal protocol ontwikkeld.

### **5.4. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op $t=3$ jaar**

De incrementele kostenutiliteit van clofarabine zal volgens de aanvrager worden berekend op  $t=3$  jaar op basis van een aantal onderdelen:

- het model (figuur 1);
- de gewonnen levensjaren per patiënt;
- de behandelkosten per patiënt.

Deze gegevens worden vervolgens gebruikt om de incrementele kosten per gewonnen levensjaar te bepalen. Hoewel de aanvrager ook aangeeft geïnteresseerd te zijn in de kwaliteit van leven geeft hij/zij niet expliciet aan dat deze gegevens uiteindelijk gebruikt zullen worden om de incrementele kosten per QALY te bepalen.



### **5.5. Doelmatige toepassing van clofarabine in de dagelijkse praktijk**

De aanvrager maakt geen specifiek onderscheid tussen de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteit en de doelmatige toepassing van clofarabine. Het uitkomstenonderzoek zoals het door de aanvrager wordt beschreven kan waarschijnlijk goed gebruikt worden om de doelmatige toepassing van clofarabine inzichtelijk te maken. Hierbij gaat het met name om:

- de diagnose en overige patiëntkenmerken;
- klinisch beloop. Remissie op behandeling met clofarabine (complete remissie, remissie zonder herstel van het aantal bloedplaatjes, partiële remissie, geen meetbare remissie);
- overleving;
- beenmergtransplantatie;
- gebruik van clofarabine (dosering, datum).

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

- In het uitkomstenonderzoek bij deze uitbehandelde pediatrische patiënten zal in elk geval ook informatie over voorafgaande therapieën en de daarbijhorende resultaten moeten worden geregistreerd.
- De beschrijving van de retrospectieve studie bij patiënten met vergelijkende behandeling is te beperkt. De aanvrager zal de BIOV-III studie in meer detail moeten beschrijven op het moment dat de gegevens van deze studie beschikbaar komen..
- De aanvrager zal in meer detail moeten specificeren welke gegevens gedurende het uitkomstenonderzoek zullen worden verzameld.
- De aanvrager zal moeten aangeven hoe kwaliteit van leven gegevens verzameld en gebruikt worden voor de vaststelling van de incrementele kostenutiliteit voor clofarabine in vergelijking met best mogelijke ondersteunende zorg.

## **6. Uitvoerbaarheid**

De aanvrager doet geen verdere uitspraken over de uitvoerbaarheid van het voorgestelde uitkomstenonderzoek.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is, mits voldoende patiënten/ouders en artsen aan dit onderzoek willen deelnemen (zie ook randvoorwaarden en knelpunten).

## **7. Knelpunten en randvoorwaarden**

De aanvrager benoemt een vijftal randvoorwaarden en knelpunten:

- medewerking van alle kinderoncologen van de academische ziekenhuizen;
- ontwikkeling van een gemeenschappelijk behandelingsprotocol;
- gebruiksvriendelijke verzameling van kostengegevens;
- minimaal invasieve verzameling van kwaliteit van leven gegevens;
- verzameling van gegevens over palliatieve behandeling. De aanvrager geeft aan dat deze gegevens uit de literatuur moeten worden verzameld.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn. De CFH is echter van oordeel dat het de voorkeur heeft om gegevens over de palliatieve behandeling (best mogelijke ondersteunende zorg) uit reeds afgelopen studies zoals het door de aanvrager genoemde BIOV-III onderzoek te verzamelen in plaats van uit de literatuur.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

Er zijn op dit moment slechts enkele studies die mogelijk gebruikt kunnen worden voor dit onderzoek. Daarbij gaat het vooral om het reeds afgeronde BIOV-III onderzoek waarin informatie over de palliatieve zorg kan worden verzameld en de klinische studie Bioenvision CLO-212<sup>6</sup>, waaruit met name informatie over clofarabine behandeling kan worden verzameld. Daarnaast verwijst de aanvrager nog naar doelmatigheidsonderzoeken naar de inzet van geneesmiddelen bij acute lymfatische leukemie in remissie of refractie (geen referenties toegevoegd).

Conclusie: De CFH is van oordeel dat indien er vergelijkbare studies buiten Nederland worden opgezet naar clofarabine deze gegevens mogelijk in de doelmatigheidsanalyses kunnen worden meegenomen. De vraag of dit mogelijk is hangt wel af in hoeverre clofarabine op een vergelijkbare manier zal worden ingezet.

## 9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor clofarabine voldoende is uitgewerkt. Om de doelmatigheid na 3 jaar te kunnen vaststellen, is de CFH van oordeel dat de aanvrager met de volgende punten rekening moet houden:

- *Vergelijkende behandeling.* Patiëntengegevens zullen zowel prospectief (clofarabine) als retrospectief (best mogelijke ondersteunende zorg) moeten worden verzameld. De beschrijving van de retrospectieve studie bij patiënten met vergelijkende behandeling is te beperkt en de aanvrager zal de BIOV-III studie in meer detail moeten beschrijven op het moment dat de gegevens van deze studie beschikbaar komen.
- *Gegevens uitkomstenonderzoek.* Bij deze uitbehandelde pediatrische patiënten met acute lymfatische leukemie zal in elk geval ook informatie over voorafgaande therapieën en de daarbijhorende resultaten moeten worden geregistreerd. Ook zal het behandelingschema (duur, dosis, aantal cycli) in detail moeten worden vastgelegd.
- *Uitkomstmaten.* Het is van belang om vast te stellen welk percentage van de patiënten uiteindelijk na behandeling een beenmergtransplantatie zal ondergaan.
- *Kosten:* De aanvrager zal naast de medische ook de niet-medische kosten moeten meenemen bij de bepaling van de totale kosten.
- *Incrementele kosteneffectiviteit/doelmatigheid na 3 jaar.* De aanvrager zal kwaliteit van leven gegevens moeten gebruiken voor de vaststelling van de incrementele kostenutiliteit voor clofarabine in vergelijking met palliatieve behandeling.

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager de uitwerking van het onderzoek snel kan opstarten indien deze punten van aandacht worden meegenomen.

## 10. Literatuurlijst

- (1) Bacik J, Mazumdar M, Murphy BA, Fairclough DL, Eremenco S, Mariani T et al. The functional assessment of cancer therapy -BRM (FACT-BRM): a new tool for the assessment of quality of life in patients treated with biologic remissie modifiers. *Qual Life Res* 2004; 13(1):137-154.
- (2) Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (3) Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.

- (4) Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (5) Fourth Hurdle HC. Evoltra (clofarabine) Economic Report. 2006.
- (6) Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2006; 24(12):1917-1923.
- (7) NHS. NHS Schedule of Reference Costs 2004. NHS [ 2004 Available from:  
URL: [www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/OrganisationPolicy/FinanceAndPlanning/NHSReferenceCosts/fs/en](http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/OrganisationPolicy/FinanceAndPlanning/NHSReferenceCosts/fs/en)
- (8) Guest JF, Ruiz FJ, Greener MJ, Trotman IF. Palliative care treatment patterns and associated costs of healthcare resource use for specific advanced cancer patients in the UK. Eur J Cancer Care (Engl ) 2006; 15(1):65-73.
- (9) 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.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.*