Vraagstelling doelmatigheidstoets [^{90}Y]-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) bij recidief/refractair CD20^{+} folliculair non-Hodgkin lymfoom

Inleiding

Het CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van ibritumomab tiuxetan (Zevalin®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van ibritumomab tiuxetan, conform de richtlijnen van het farmacoeconomisch (FE) onderzoek[1]. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor ibritumomab tiuxetan is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van ibritumomab tiuxetan 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
- Onderzoeksopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.
Op basis van de uitkomsten van het doelmatigheidsonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van ibritumomab tiuxetan in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van ibritumomab tiuxetan is uitgevoerd in PubMed met zoektermen ‘ibritumomab tiuxetan’ of ‘relapsed/refractory indolent follicular non-Hodgkin lymphoma’ of ‘indolent follicular non-Hodgkin lymphoma’ of ‘follicular non-Hodgkin lymphoma’ in combinatie met ‘cost-effectiveness’ op 21 maart 2006. Er zijn op dit moment geen kosteneffectiviteitstudies voor ibritumomab tiuxetan gepubliceerd. Een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database leidt tot een referentie naar een rapport ‘Ibritumomab tiuxetan for NHL - horizon scanning review (National Horizon Scanning Centre. National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2002 (New and Emerging Technology Briefing): 4.’) Dit rapport bevatte alleen een beschrijving van een probleemstelling en is verder niet door de CFH gebruikt.

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

Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van ibritumomab tiuxetan in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in ibritumomab tiuxetan 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 ibritumomab tiuxetan
- De doelmatige toepassing van ibritumomab tiuxetan in de praktijk

De intrinsieke economische waarde van ibritumomab tiuxetan wordt bepaald door de incrementele kosteneffectiviteitsanalyse. De eerste onderzoeksvraag is dan ook: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van ibritumomab tiuxetan in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" Deze vraag wordt door aanvrager geadresseerd in het meegeleverde iMTA rapport.[2] In dit rapport worden de incrementele kosten per additioneel jaar in remissie voor ibritumomab tiuxetan, in vergelijking met rituximab, berekend.
De tweede onderzoeksvraag "Hoe en bij wie wordt ibritumomab tiuxetan in de klinische praktijk toegepast?" wordt in de vraagstelling doelmatigheid door de aanvrager beschreven.

Conclusie: De CFH vindt de beschrijving van de uitvoering van de twee onderzoeksvragen door de aanvrager onvoldoende. Ten eerste zal de aanvrager moeten uitwerken hoe de gegevens uit het iMTA rapport[2] gebruikt kunnen worden om de eerste onderzoeksvraag, binnen de gestelde indicatie, te beantwoorden (zie ook pagina 3 onder subparagraaf *vergelijkende behandeling*). Ten tweede zal de aanvrager de gegevensverzameling die leidt tot de beantwoording van de tweede onderzoeksvraag in meer detail moeten beschrijven (zie ook onder paragraaf **Onderzoeksopzet**).

Onderzoeksopzet

Geregistreerde indicatie

De conclusie over de indicatie waarvoor ibritumomab tiuxetan een specifieke therapeutische meerwaarde heeft komt overeen met de indicatie vastgesteld door de CFH. Deze luidt: "Zevalin® zal worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met een gevorderd, laaggradig folliculair non-Hodgkin lymfoom wanneer de voorgaande behandeling met rituximab, al of niet in combinatie met chemotherapie, niet werkzaam of onvoldoende effectief is.[3,4]

Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die uiteindelijk wordt gebruikt in het doelmatigheidsonderzoek is onduidelijk gedefinieerd. Hoewel er gerefereerd wordt in de vraagstelling naar de indicatiestelling[3], wordt in het iMTA rapport[2] beschreven dat het niet mogelijk is om patiënten te selecteren die onvoldoende reageren op rituximab (p23 van het iMTA rapport). Daarom wordt in deze kosteneffectiviteitsanalyse een bredere selectie van patiënten gebruikt, d.w.z. alle patiënten die aanmerking komen voor rituximab. In het iMTA rapport[2] (p23) wordt m.b.t. deze patiëntenselectie gesuggereerd dat voorafgaande therapie met rituximab geen effect zal hebben op de effectiviteit van ibritumomab tiuxetan. Er is echter op dit moment geen bewijsvoering die deze suggestie ondersteunt.

Vraag: De CFH verzoekt de aanvrager om de patiëntenpopulatie duidelijk te definiëren en goed te motiveren waarom de behandelde populatie, zoals beschreven in het iMTA rapport[2],

gebruikt zou kunnen worden voor de vaststelling van de doelmatigheid van ibritumomab tiuxetan na 3 jaar.

Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is de standaardbehandeling die gegeven wordt aan patiënten met recidief/refractair CD20+ folliculair non-Hodgkin lymfoom vóórdat aanvullende behandeling met ibritumomab tiuxetan mogelijk was.[3] Het gaat hierbij om het laatste behandelstadium van gevorderd (stadium III/IV) laaggradig of getransformeerd folliculair lymfoom. Er kan gedurende deze behandelingsfase nog gebruikt gemaakt worden chemotherapie en autologe- of allogene stamceltransplantatie. Het is echter onbekend wat het effect is van deze uiteenlopende behandelingsmogelijkheden. Omdat ibritumomab tiuxetan in eerste instantie werd beschouwd als een alternatief voor rituximab en ook als zodanig onderzocht is, is in de registratiestudies rituximab als vergelijkende behandeling gebruikt.[5,6] Uitgangspunt van het doelmatigheidsonderzoek moet echter de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk zijn; het laatste behandelstadium van gevorderd (stadium III/IV) laaggradige of getransformeerde folliculair lymfoom.

Vraag: De CFH verzoekt de aanvrager om voor de vaststelling van doelmatigheid van ibritumomab tiuxetan na 3 jaar de gangbare standaardtherapie als vergelijkende behandeling in de analyse op te nemen.

Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Voor het vaststellen van de eerste onderzoeksvraag: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van ibritumomab tiuxetan in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" is door het iMTA een kosteneffectiviteitsanalyse aangeleverd.[2] Op basis van twee klinische studies, die gebruikt zijn voor de registratie[5,7] zijn de kosten en effecten van de rituximab behandeling van patiënten met CD20+ folliculair non-Hodgkin lymfoom vergeleken met die van de behandeling met ibritumomab tiuxetan. De belangrijkste uitkomsten van deze kosteneffectiviteitsanalyse zijn de incrementele kosten per jaar of maand in remissie voor ibritumomab tiuxetan versus de standaard rituximab behandeling. De gebruikte effectparameter is een samengestelde maat die afkomstig is uit de klinische studies. Deze maat wordt uitgedrukt in het aantal jaren of maanden in remissie per behandelde patiënt en is het product van de mediane responsduur en het percentage responders. Voor de schatting van kosten is gebruik gemaakt van het ziekenhuis perspectief en niet het maatschappelijk perspectief.[8] Deze benadering is niet in overeenstemming met de gangbare FE richtlijnen[1] en kan leiden tot een inadequate schatting van de uiteindelijke kosteneffectiviteit, omdat een relatief groot aantal patiënten jonger is dan 65 jaar[5] en dus productiviteitsverliezen relevant kunnen zijn. Een uitgebreide beschrijving van deze kosteneffectiviteitsanalyse en de resultaten is beschreven in het bijgevoegde iMTA rapport.[2] Zoals eerder gemeld kan worden betwijfeld of deze gegevens zomaar mogen worden vertaald naar de huidige indicatiestelling.

De belangrijkste effectparameter van de analyse is de responsduur van de behandeling (duration of response [**DR**], in maanden). Op basis van de directe medische kosten (ziekenhuisperspectief), de mediane responsduur en het percentage responders worden de kosten per jaar in remissie berekend; er worden geen QALY's berekend. De resultaten van de analyse worden ook gebruikt voor het uitvoeren van een sensitiviteitsanalyse. De incrementele kosteneffectiviteitsratio is €8,380 per jaar respons voor behandeling met ibritumomab tiuxetan t.o.v. standaardbehandeling met rituximab. De sensitiviteitsanalyses laten zien dat de analyse robuust is en dat alleen wijzigingen in de prijsstelling van de behandeling een relatief groot effect hebben op de kosten per jaar in remissie. Hierbij moet worden opgemerkt dat de berekende incrementele kosteneffectiviteitsratio waarschijnlijk een

onderschatting geeft van de kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk; in het kader van de indicatiestelling zou ibritumomab tiuxetan niet met rituximab maar met de gangbare therapie in het laatste behandelstadium, d.w.z. chemotherapie en/of palliatieve medicatie (beenmergtransplantatie wordt zelden nog in dit stadium en slechts in een heel selectieve groep patiënten gebruikt), moeten worden vergeleken. Het is aan te nemen dat de gebruikte chemotherapie/palliatieve medicatie goedkoper zal zijn dan rituximab, waardoor het verschil in kosten tussen ibritumomab tiuxetan en de vergelijkende behandeling minder gunstig zal zijn dan bij een vergelijking tussen ibritumomab tiuxetan en rituximab.

Voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag “Hoe en bij wie wordt ibritumomab tiuxetan in de klinische praktijk toegepast?” is een vertaalslag van klinische studiegegevens naar de dagelijkse klinische praktijk nodig en moeten door uitkomstenonderzoek aanvullende gegevens verzameld worden die de doelmatigheid van ibritumomab tiuxetan in de praktijk onderbouwen. Door de aanvrager wordt voorgesteld om een aantal uitkomstmaten mee te nemen in het uitkomstenonderzoek; belangrijke uitkomstmaten zijn het percentage responders, duur van respons bij de responders, mediane duur van respons (remissie) bij alle behandelde patiënten, tijd tot progressie (TTP) en overleving. Deze uitkomstmaten sluiten aan bij de uitkomstmaten zoals zijn gebruikt in de klinische studies en het iMTA rapport. Naast deze uitkomstmaten zullen ook alle aan ibritumomab tiuxetan voorafgaande behandelingen in kaart worden gebracht om te kunnen bepalen of er een verandering optreedt in de behandeling van folliculair lymfoom en in hoeverre patiënten volgens de indicatiestelling worden behandeld. Daarnaast zullen ook de bijwerkingen worden geregistreerd om tot een goede kostenschatting te kunnen komen. Hoewel de uitkomsten van de doelmatigheid bij voorkeur (FE richtlijnen[1]) in QALYs dienen te worden uitgedrukt, zijn in de iMTA analyse geen QALYs berekend. Deze keuze wordt enigszins beargumenteerd. In het dossier wordt nu beschreven dat bij het onderzoek naar het gebruik van ibritumomab tiuxetan in de dagelijkse praktijk ook de kwaliteit van leven zal worden bepaald; QALY’s zouden op basis van deze gegevens kunnen worden berekend.

Vragen:

- De CFH verzoekt de aanvrager te beargumenteren waarom er bij de vaststelling van de kosten in deze kosteneffectiviteitsanalyse is gekozen voor het ziekenhuisperspectief in plaats van het maatschappelijk perspectief.
- De CFH verzoekt de aanvrager te beschrijven hoe utiliteiten in dit prospectieve, observationele, onderzoek verzameld zullen worden. Daarbij is de CFH geïnteresseerd in welke generieke en/of ziektespecifieke meetinstrumenten (EQ5D, SF36, QLQ-C30) worden gebruikt om de kwaliteit van leven te bepalen. Daarnaast zal de aanvrager ook moeten beschrijven door wie (bijv. door hematologen?), op welke manier (m.b.v. papieren CRF?) en wanneer de kwaliteit van leven (QoL) bij deze patiënten wordt bepaald. Omdat de verzameling van QoL gegevens in de dagelijkse praktijk arbeidsintensief kan zijn voor de behandelaren en belastend voor de patiënten adviseert de CFH de aanvrager te zoeken naar een pragmatische aanpak. Een suggestie kan zijn om de QoL, met behulp van korte vragenlijsten (bijv. de EQ5D), eenmalig te bepalen in een steekproef van patiënten met de verschillende stadia van de ziekte. Op basis van deze metingen kunnen gemiddelde utiliteiten per stadium worden berekend en gebruikt worden om in een model met overlevingsgegevens de QALY’s te berekenen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van ibritumomab tiuxetan dient te worden vastgesteld bij de geregistreerde indicatie, waarbij voornamelijk aandacht wordt besteed aan de vergelijkende behandeling zoals die in de praktijk aanwezig is, en dat naast door de aanvrager genoemde effectparameters ook utiliteiten bepaald moeten worden.

Tijdshorizon

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is geen model gebruikt met een duidelijk afgebakende tijdsperiode, in deze analyse zijn de kosten gedurende de behandeling afgezet tegen het product van de responsduur en het percentage responders.
De voorgestelde tijdsduur voor het observationele onderzoek is maximaal twee jaar; per geïncludeerde patiënt begint de observatieperiode bij aanvang van therapie en stopt op zijn laatst twee jaar na opname van ibritumomab tiuxetan in de lijst dure Geneesmiddelen. Het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd is onduidelijk; daarvoor wordt geen schatting afgegeven. De aanvrager geeft aan dat alle patiënten die met ibritumomab tiuxetan behandeling starten in principe zullen deelnemen aan het onderzoek. Op basis van de prognose van het aantal mogelijk in aanmerking komende patiënten zouden dit er maximaal 320 per jaar kunnen zijn (pagina 5 van de kostenprognose). Op dit moment kan op basis van deze informatie moeilijk worden geschat in hoeverre voldoende gegevens kunnen worden verzameld om een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid van ibritumomab tiuxetan in de dagelijkse praktijk.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat op dit moment nog een aantal onzekerheden zijn m.b.t. de observatieperiode en het aantal patiënten dat zal deelnemen aan het observationele onderzoek. De CFH adviseert hierbij de aanvrager aan te geven in hoeverre de observatieperiode van 2 jaar voldoende is om de gewenste informatie over de doelmatigheid van ibritumomab tiuxetan te verzamelen. Daarnaast zou de aanvrager de selectie van aan de studie deelnemende hematologen en ziekenhuizen in meer detail moeten uitwerken zodat er meer duidelijkheid ontstaat over het aantal verwachte patiënten dat zal gaan deelnemen aan deze doelmatigheidsstudie.

Methode gegevens verzameling

De gegevens voor het gebruik van ibritumomab tiuxetan zullen in een prospectief onderzoek verzameld worden. In de vraagstelling is geen informatie opgenomen over de verzameling van gegevens over de standaardbehandeling in het laatste behandelstadium van gevorderd (stadium III/IV) laaggradig of getransformeerd folliculair lymfoom (**FL**).

Prospectief onderzoek

- De prospectieve studie bevat in principe alle patiënten die met ibritumomab tiuxetan in de eerste twee jaar na opname in de lijst Dure Geneesmiddelen worden behandeld. Het is echter onduidelijk hoeveel patiënten zullen worden geïncludeerd, de aanvrager heeft geen schatting gemaakt. De vraagstelling geeft geen indicatie van het aantal behandelaars dat zal worden betrokken bij deze doelmatigheidsstudie. In de beschrijving van de therapeutische waarde geeft de aanvrager aan dat wordt verwacht dat in 30 ziekenhuizen, voornamelijk academische ziekenhuizen, topklinische ziekenhuizen en grote perifere ziekenhuizen, ibritumomab tiuxetan zal worden voorgeschreven. Het blijft echter onduidelijk of al deze ziekenhuizen zullen deelnemen in de observationele studie.
- Bij voorkeur worden patiënten geïncludeerd die vanaf het moment van diagnose van FL onder behandeling van de betreffende hematoloog zijn.
- Op basis van een Case Report Form (CRF) zal de hematoloog gegevens verzamelen tijdens de gebruikelijke controle consulten. De patiënt wordt om toestemming gevraagd.
- De volgende gegevens worden verzameld in het CRF:
    - Respons (ja/nee), duur van respons, tijd tot progressie (TTP), overleving, kwaliteit van leven.
    - Aanvullende therapie voor en gedurende ibritumomab tiuxetan behandeling
    - Bijwerkingen gedurende ibritumomab tiuxetan behandeling

  De aanvraag geeft echter geen indicatie over de tijdslijnen m.b.t. het tijdstip waarop een CRF zal worden ingevuld.

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

- De mediane duur van remissie in relatie tot actuele kosten voor behandeling met ibritumomab tiuxetan t.o.v. standaardbehandeling.
- De incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER). Hierbij worden voor behandeling met ibritumomab tiuxetan t.o.v. standaardbehandeling de incrementele kosten per jaar in remissie berekend.

Conclusie: De CFH raadt de aanvrager aan om de opzet van het observationele onderzoek op een aantal punten nader te uit te werken:

- Een betere detaillering van het geschatte aantal geïncludeerde patiënten in de prospectieve studieopzet.
- Een beschrijving van de verzameling van gegevens van patiënten met de vergelijkende behandeling. De aanvrager dient te beschrijven of deze gegevens prospectief of retrospectief verzameld moeten worden. In het geval dat deze gegevens retrospectief verzameld moeten worden zal de aanvrager in detail de opzet van deze studie moeten beschrijven.
- Een beschrijving van de tijdstippen waarop de CRF's worden afgenomen. De CFH is van oordeel dat het de voorkeur heeft om een initiële vragenlijst af te nemen aan het begin van het onderzoek en dan vervolgens een vragenlijst af te nemen elke zes maanden tot het einde van de observationele studie. Bij alle deelnemende patiënten dient ook de diagnose te worden vastgelegd.
- Een uitleg over het gebruik van de gegevens uit de iMTA kosteneffectiviteitsanalyse bij de analyse van de gegevens uit de observationele studie.
- Zoals eerder vermeld een meer gedetailleerde beschrijving van de verzameling van utiliteiten t.b.v. de QALY bepaling.

Model

De kosteneffectiviteit zoals wordt berekend in het iMTA rapport[2] gaat niet uit van een model. De kosteneffectiviteit van ibritumomab tiuxetan, gedefinieerd als de incrementele kosten per additioneel jaar in remissie, wordt bepaald door de jaren in remissie per behandelde patiënt te vergelijken tussen behandeling met ibritumomab tiuxetan en met rituximab. Vervolgens worden de incrementele kosten voor de behandeling met ibritumomab tiuxetan, i.v.m. rituximab gedeeld door het verschil in jaren in remissie tussen ibritumomab tiuxetan en rituximab. Voor een uitgebreide beschrijving van deze Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyse en de bijbehorende resultaten kan worden verwezen naar het bijgevoegde manuscript[6].

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

- In deze kosteneffectiviteitsanalyse wordt geen model gebruikt. De resultaten worden berekend op basis van een mediane responsduur. Een probleem van deze benadering is dat mogelijke verschillen in de langetermijneffecten van de verschillende behandelingen niet kunnen worden bepaald.
- Als IKER worden de incrementele kosten per jaar van remissie berekend. In de analyse wordt rituximab als gangbare therapie genomen, terwijl in de praktijk ibritumomab

tiuxetan zou moeten worden vergeleken met de standaard therapie in de laatste behandelfase.

Uitvoerbaarheid

- De kosteneffectiviteitsanalyse is aangepast voor de Nederlandse situatie maar gaat uit van een andere indicatiestelling. Het is daarom de vraag of de uitkomsten van deze analyse gegevens opleveren die bruikbaar zijn voor de doelmatigheid van ibritumomab tiuxetan in de huidige indicatiestelling.
- Het is ook moeilijk in te schatten of de uitvoering van de observationele studie, d.w.z. de dataverzameling middels een CRF bij alle hematologen, naar wens zal gaan verlopen. Het is onduidelijk of alle, c.q. voldoende, hematologen aan deze studie zullen deelnemen en een inschatting van het mogelijke aantal deelnemende patiënten is onmogelijk te maken op basis van de door de aanvrager geleverde gegevens.
- De aanvrager geeft aan dat het observationele onderzoek zal worden uitgevoerd door een onafhankelijke partij – een contractonderzoeksorganisatie of een universitaire instelling- waarna de gegevens worden getoetst door het iMTA

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek nadere detaillering behoeft. De voorgestelde uitvoering door een onafhankelijke partij heeft de voorkeur van de CFH.

Knelpunten en randvoorwaarden

De belangrijkste knelpunten die door de aanvrager benoemd worden zijn:

- Beperking in de beschikbaarheid patiëntgegevens uit klinische studies vanwege geheimhouding
- Onvoldoende data kunnen worden verzameld in de komende 2-3 jaar om de kosteneffectiviteit van ibritumomab tiuxetan en vergelijkende behandeling met voldoende power te analyseren
- Verschuivingen in behandelstrategieën.

Conclusie: Naast de door de aanvrager genoemde knelpunten is volgens de CFH een belangrijk knelpunt de verzameling van gegevens over patiënten met standaardtherapie om zo de vergelijking met patiënten, die met ibritumomab tiuxetan worden behandeld, te kunnen maken.

Bestaand en lopend onderzoek

Er is op dit moment een grote internationale studie, waarvoor ook patiënten worden geselecteerd in Nederland, die relevant is voor de huidige indicatiestelling:

1. De HOVON-48 studie. In deze studie wordt in de laatste behandelfase de effectiviteit van ibritumomab tiuxetan vergeleken met de standaard behandeling (no further treatment). Voor deze studie zijn in 10 Nederlandse studiecentra 43 patiënten geïncludeerd, waarvan 21 ibritumomab tiuxetan hebben ontvangen. Deze centra worden ook geoormerkt als de ‘Zevalin-behandel centra’. In totaal zijn in deze studie internationaal 413 patiënten geïncludeerd waarvan de helft met ibritumomab tiuxetan is behandeld.

Conclusie: Inclusie van deze patiënten in de doelmatigheidstoets lijkt zinvol, maar de criteria en wijze waarop deze patiënten uit de HOVON-48 studie worden geselecteerd zal in meer detail beschreven moeten worden.

Conclusie

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

- *Indicatie.* De indicatie die wordt gehanteerd in iMTA kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op de indicatie voor ibritumomab tiuxetan zoals afgegeven door de HOVON en CFH;
- *Vergelijkende behandeling.* Een goede beschrijving van de selectie van de controle groep (standaard behandeling) in de dagelijkse praktijk ontbreekt.
- *Uitkomstselectie.* De verzameling van kwaliteit van leven gegevens wordt nauwelijks beschreven.
- *Perspectief.* De keuze voor het perspectief van de studie sluit niet aan bij de bestaande FE richtlijnen.
- *Dataverzameling.* De beschrijving van de opzet, dataverzameling en data-analyse van de prospectieve, observationele studie is niet compleet.
- *Model.* Er wordt geen gebruik gemaakt van een model, maar van een 'piggy-back' economische evaluatie waarbij het klinische effect (de mediaan van de jaren in remissie) en geassocieerde kosten worden omgezet voor rituximab en ibritumomab tiuxetan naar de incrementele kosten voor ibritumomab tiuxetan (i.v.m. rituximab) per jaar van remissie. Op basis van deze benadering kunnen de langetermijneffecten van de verschillende behandelingen niet worden bepaald.

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager in overleg met de eerder genoemde onafhankelijke contractonderzoeksorganisatie en het iMTA op korte termijn het onderzoeksvoorstel nader moet uitwerken om daarna met dataverzameling te kunnen starten.

Literatuur

1. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen, maart 2006.
2. Thompson S. et al. Value assessment for Zevalin© in patients with relapsed/refractory indolent follicular non-Hodgkin's lymphoma. iMTA report. Rotterdam, 22 April 2006.
3. Faber LM. Behandeling van indolente non-Hodgkin lymfoom: Een richtlijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). NTvH 2006; 3:3.
4. CFH. Farmacotherapeutisch rapport [90Y]-ibritumomabtiuxetan (Zevalin®) bij de indicatie rituximab recidief/refractair CD20+ folliculair non-Hodgkin lymfoom. Vastgesteld op CFH vergadering 22 mei 2006.
5. Witzig TE et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade. Follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol 2002; 20: 2453-63
6. Gordon LI et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. Clin Lymph 2004; 5: 98-101
7. Ghielmini M et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with standard weekly x 4 schedule. Blood 2004; 103: 4416-23.
8. Agthoven van M et al. Cost analysis of common treatment options for indolent follicular non-Hodgkin's lymphoma. Haemotologica 2005; 90: 1420-1430.

Farmacotherapeutisch rapport [^{90}Y]-ibritumomabtiuxetan (Zevalin®) bij de indicatie rituximab recidief/refractair CD20^{+} folliculair non-Hodgkin lymfoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel [^{90}Y]-ibritumomabtiuxetan (Zevalin®; = ibritumomab). Ibritumomab is geregistreerd voor gebruik in combinatie met laaggedoseerd rituximab. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is ibritumomab vergeleken met rituximab als monotherapie. Bij patiënten met een chemoresistent en/of recidiverend laaggradig, folliculair of getransformeerd non-Hodgkin lymfoom was de opeenvolgend toegediende combinatie van rituximab (2x250 mg/m^2) en ibritumomab (15 MBq/kg) werkzamer dan de voor de behandeling van deze patiëntengroep geregistreerde monotherapie met rituximab (4x375 mg/m^2). Doordat de duur van het effect van ibritumomab echter niet significant van dat van rituximab verschilde, was ibritumomab niet effectiever dan rituximab. Door de goede respons maar ook relatief lange duur van het effect bij patiënten met gevorderd folliculair lymfoom bij wie rituximab niet of onvoldoende werkzaam en effectief was (progressie binnen 6 maanden), is bij registratie de indicatie van ibritumomab beperkt tot de behandeling van patiënten met gevorderd, laaggradig folliculair lymfoom die niet of onvoldoende reageren op een behandeling met rituximab. Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige thrombocytopenie dient de dosis ibritumomab te worden verlaagd.

De voornaamste bijwerkingen van ibritumomab zijn van hematologische aard en bestaan uit een soms ernstige neutropenie, thrombocytopenie en/of anemie. Bij het opeenvolgende gebruik van rituximab en ibritumomab treden vooral bij of na de toediening van rituximab vaak griepachtige of acute overgevoeligheidsreacties op. Meestal zijn deze reacties niet van ernstige aard. Misselijkheid komt vaak voor. Bij enkele patiënten kunnen zeer ernstige bijwerkingen optreden. Het gaat hierbij vooral om anafylaxie, cardiale problemen, samenvallende uitingen van het 'cytokine release' en het tumorlysissyndroom en infecties. Door de fysische eigenschappen van het radioactieve yttrium-90 zijn na toediening van ibritumomab geen specifieke maatregelen nodig ter bescherming van de patiënt en zijn omgeving.

Eindconclusie therapeutische waarde
Ibritumomab kan worden gebruikt bij de behandeling van gevorderd, laaggradig folliculair non-Hodgkin lymfoom wanneer een voorgaande behandeling met rituximab, al of niet in combinatie met chemotherapie, niet werkzaam of onvoldoende effectief (progressie binnen 6 maanden) is. Bij een kwart van de patiënten is de ziekte na behandeling niet meer aantoonbaar. Bij de helft treedt er een beperkt herstel op. Doordat deze verbeteringen tenminste een half jaar behouden blijven, heeft de behandeling met ibritumomab een therapeutische meerwaarde.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Yttrium-90 gelabeld ibritumomabtiuxetan.
Samenstelling	Ibritumomabtiuxetan en yttrium-90.
Geregistreerde indicatie	De behandeling van volwassen patiënten met recidieven van of refractair $CD20^+$ folliculair B-cel non-Hodgkin lymfoom na behandeling met rituximab.
Dosering	De toediening van [^{90}Y]-ibritumomabtiuxetan vindt plaats op geleide van het aantal aanwezige bloedplaatjes: - voor patiënten met 150.000 of meer plaatjes per mm^3 (150 x 10^9/l) bedraagt de dosering 15 MBq per kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.200 MBq. - voor patiënten met minder dan 150.000, maar meer dan 100.000 plaatje per mm^3 bedraagt de dosering 11 MBq per kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.200 MBq. Voorafgaand aan de toediening van [^{90}Y]-ibritumomabtiuxetan dient twee keer met intraveneus toegediend rituximab (250 mg/m^3) te worden voorbehandeld. Het doseringschema is als volgt: Dag 1: 1^e voorbehandeling met rituximab. Dag 7,8 of 9: 2^e voorbehandeling met rituximab. [^{90}Y]-ibritumomabtiuxetan wordt kort na de 2^e voorbehandeling met rituximab toegediend.
Werkingsmechanisme	[^{90}Y]-ibritumomabtiuxetan bindt zich specifiek aan (maligne) B-cellen met CD20 expressie. De door het radioactieve yttrium-90 afgeven ß-straling leidt tot celdood.
Bijzonderheden	Kort voor toediening wordt ibritumomabtiuxetan door chelatie met tiuxetan aan yttrium-90 gekoppeld. De behandeling met ibritumomab is éénmalig.

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 (NHL) worden gevormd door een heterogene groep maligne ziekten waarvan de oorzaak in het lymfesysteem is gelegen. NHL komen vooral bij ouderen voor. In Nederland leven ongeveer 11.000 mensen met NHL. Hiervan overlijden er jaarlijks 1.100 - 1.200. Per jaar komen er ongeveer 2.300 - 2.400 nieuwe ziektegevallen bij (IKC/RIVM data). Bij diagnose is de ziekte vaak al in een vergevorderd stadium. De meeste patiënten met NHL (55%) lijden aan de agressieve vorm van de ziekte, het diffuus grootcellig B-cel NHL (DLBCL). Niet-behandelen van DLBCL kan binnen zes maanden tot de dood leiden. De resterende 45% lijdt aan minder aggressieve vormen van NHL (Evans & Hancock 2003[1]; Hennessy et al. 2004[2]; Winter et al. 2004[3]). Bij de zich trager ontwikkelende (indolente) vormen van NHL 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 bedraagt 8-10 jaar. Bij de meeste patiënten bevindt de ziekte zich bij diagnose al in een gevorderd stadium. Door een (herhaalde) behandeling met chemotherapie, immunotherapie en/of radio-(immuno-)-therapie kunnen indolente NHL een aantal jaren onder controle worden gehouden[1-3]. Bij sommige typen, waaronder folliculair lymfoom (FL) kan een agressieve, op DLBCL lijkende vorm tot ontwikkeling komen. De ongunstige prognose vereist een intensieve behandeling waarbij door de 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 er fatale infecties optreden[1-3].

De behandeling van FL vindt stapsgewijs plaats (CBO/HOVON/iMTA richtlijn NHL 2004[4]; HOVON richtlijn indolent NHL 2006[5]). Als voor een actieve behandeling met chemotherapie en immunotherapie wordt gekozen, 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 aan CVP tegenwoordig vrijwel altijd rituximab toegevoegd (375 mg/m^2, IV, op dag 1 van iedere CVP cyclus [8 x 3 weken])(1B tekst rituximab[6]). Wanneer de behandeling aanslaat kan deze gedurende maximaal twee jaar worden gevolgd door een onderhoudsbehandeling met rituximab (375 mg/m^2, IV, eenmaal per 3 maanden; vanaf medio 2006 na registratie). In de tweede lijn wordt gebruik gemaakt van chloorambucil (CA), fludarabinefosfaat (F) of de combinatie cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine/prednison (CHOP). Zo mogelijk worden ook deze behandelingen gecombineerd met rituximab (CAR, FR, R-CHOP)[5]. Deze in de HOVON-richtlijn aanbevolen behandelingen met rituximab zijn echter niet geregistreerd (R-CHOP alleen voor de behandeling van DLBCL)[5,6]. Combinatietherapie kan ook hier worden gevolgd door rituximab als onderhoudsbehandeling. Een behandeling met alleen rituximab kan bij resistentie tegen of bij herhaald recidief na chemotherapie ook als monotherapie worden ingesteld bij alleen met chemotherapie behandelde patiënten (375 mg/m^2, eenmaal per week gedurende 4 achtereenvolgende weken)[4-6]. Bij terugval na een goede initiële respons kan deze behandeling zonodig worden herhaald[5,6]. Ibritumomab kan worden toegepast wanneer de ziekte na voorgaande (herhaalde) behandeling met rituximab terugkeert (recidive) of patiënten niet op rituximab reageren (CD20$^+$ refractair FL)(1B-tekst ibritumomab[7]; EPAR[8]). Naast chemotherapie en (radio-) immunotherapie wordt bij de behandeling van gevorderd FL ook gebruik gemaakt van radiotherapie (3e en 4e lijn). Vooral jonge patiënten komen soms nog in aanmerking voor (overwegend allogene) stamceltransplantatie (3e en 4e lijn)[4,5].

Wanneer rituximab wordt gebruikt bij alleen met chemotherapie voorbehandelde patiënten bedraagt het responspercentage (= CR [5-10%] +PR, zie 4.) ongeveer 50%. Het effect van deze behandeling houdt ongeveer een jaar aan (McLauglin et al. 1998[9]; Ghielmini et al. 2004[10]; farmacotherapeutisch rapport rituximab 2005[11]). Als rituximab in de eerste lijn met chemotherapie wordt gecombineerd bedraagt het responspercentage 80% of meer (CR: 20-50%). De duur van het behandeleffect, onder meer uitgedrukt door parameters als de gebeurtenisvrije overleving of de tijd tot progressie, bedraagt tenminste 2,5 jaar[6,10] (Marcus et al. 2005[12]; Hiddemann et al. 2005[13]). Met betrekking tot overlijden als gevolg van de ziekte bedragen de driejarige overlevingspercentages 80% of meer[10-12]. Lange termijn (> 3 jr) overlevingsgegevens van deze behandelingen zijn nog niet gepubliceerd. Gegevens over het resultaat van de onderhoudsbehandeling met rituximab zijn[10] of worden medio 2006 gepubliceerd (publicaties HOVON-39/EORTC-20981 onderzoek; EPAR rituximab na registratie 2006).

Ibritumomab wordt gebruikt wanneer rituximab niet of niet meer (recidief binnen 6 maanden na behandeling) werkzaam is. Als het recidief optreedt bij de eerstelijnsbehandeling wordt de tweedelijnsbehandeling met FR of R-CHOP overgeslagen[4,5,7].

In tegenstelling tot een behandeling met rituximab waarbij het therapeutische effect wordt bereikt door de cellulaire reactie van de B-cellen op de binding van het antilichaam aan het CD20 antigeen[6], gaat het bij het gebruik van het als zodanig niet cytotoxische ibritumomab om celdood door straling[8]. Ibritumomab is een murien monoklonaal antilichaam dat covalent aan de chelator tiuxetan is gebonden. Tiuxetan zorgt voor een stabiele binding tussen het antilichaam en het radionuclide yttrium-90, een zuivere bèta-emitter. In parenchymateus weefsel wordt ongeveer 90% van de energie van dit nuclide afgegeven in een straal van 5 mm rond de bindingsplaats. Bij een halfwaardetijd van 64,1 uur wordt yttrium-90 nagenoeg geheel in het lichaam afgebroken[7,8]. Door het stralingseffect van ibritumomab worden behalve de B-cel met het antilichaam ook de maligne cellen in de directe omgeving gedood. Om het radioactieve ibritumomab in de lymfomen te

concentreren en eventuele stralingsschade buiten de lymfomen te beperken worden circulerende B-cellen (zowel maligne als niet maligne) door een tweevoudige voorbehandeling met rituximab (250 mg/m^2) zoveel mogelijk verwijderd. Het verdwijnen van de B-cellen is een tijdelijk effect dat ongeveer zes maanden aanhoudt. Na ongeveer negen maanden wordt het uitgangsniveau weer bereikt[6-8].

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De behandeling met rituximab, al of niet in combinatie met chemotherapie, is het laatste behandelstadium van gevorderd (stadium III/IV) laaggradig of getransformeerd FL. Eventueel kan daarna nog gebruik gemaakt worden van chemotherapie en autologe of allogene stamceltransplantatie[4]. Het effect van de ondersteunende zorg en de resultaten van deze uiteenlopende behandelmogelijkheden hangen sterk af van de individuele patiënt en zijn slechts bij kleine patiëntengroepen onderzocht. Vooral omdat ibritumomab aanvankelijk werd beschouwd als een alternatief voor rituximab en als zodanig is onderzocht laat het effect van de behandeling met ibritumomab zich daarom het beste vergelijken met dat van een behandeling waarbij rituximab is gebruikt[8] (Witzig et al. 2002a[14]; Gordon et al. 2004[15]).

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij deze evaluatie is gebruik gemaakt van de IB tekst[7], het EPAR[8] en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 10 mei 2006 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen: ibritumomab al of niet in combinatie met non-Hodgkin lymphoma, follicular lymphoma, rituximab, CVP, CHOP en yttrium-90. Het onderzoek leverde geen aanvullende referenties op.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ibritumomab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Bij het met ibritumomab uitgevoerde klinische onderzoek zijn patiënten met laaggradig indolente NHL 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)[4,5]. De werkzaamheid en effectiviteit van ibritumomab, rituximab en chemotherapeutica worden uitgedrukt door de in tabel 1. opgenomen responsparameters (Cheson et al. 1999[16]; Guideline 2006[17]). De overleving is de primaire effectiviteitsparameter. Als door de behandeling het verloop van de ziekte sterk wordt vertraagd worden als maat voor het behoud van de werkzaamheid ook minder definitieve parameters als de progressievrije overleving (PFS) en de tijd tot progressie (TTP) gebruikt[17]. Ingeval van ibritumomab is de effectiviteit omschreven door de TTP, TTNF en DR (tabel 1). Van deze parameters is de TTNF niet courant[17].

Tabel 1. Effectparameters bij de behandeling van maligne ziekten als NHL (Cheson et al.[16]; CHMP/EWG Guideline[17]).

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**]).
		Partial Response (**PR**) - onder meer lymfomen zijn nog wel aanwezig, maar aantal en omvang zijn afgenomen.
	Middel is niet werkzaam	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/tumor-progressie, 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 behande-ling, of instellen van aanvullende of alternatieve behandeling om wat voor reden dan ook (o.a. overlij-den, 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 behandel-resultaat 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.

4.a Werkzaamheid en effectiviteit

Voor een beoordeling van de werkzaamheid en effectiviteit van ibritumomab zijn de gegevens van één fase III onderzoek[14,15] en een tweetal fase II onderzoeken (Witzig et al. 2002b[18]; Wiseman et al. 2002[19]; Schilder et al. 2004[20]) beschikbaar.

Het gerandomiseerde fase III onderzoek[14,15] is uitgevoerd bij 143 patiënten met chemoresistent of recidiverend laaggradig, folliculair of getransformeerd NHL. Ten tijde van het onderzoek werd de behandeling met ibritumomab beschouwd als een mogelijk alternatief voor die met rituximab. Ibritumomab (15 MBq/kg [0,4 mCi/kg] tot een maximum van 1,2 GBq, na voorbehandeling met rituximab [N=73]) is daarom vergeleken met dat van het eerder voor de behandeling van deze patiënten geregistreerde rituximab (4x 375 mg/m^2 [N=70])[14]. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met complete of partiële respons (tabel 1). Secundaire eindpunten waren de tijd tot progressie (TTP), de tijd tot de volgende behandeling (TTNT) en de responsduur (DR)(tabel 1). Alle patiënten waren gemiddeld twee keer (range 1-6) met chemotherapie, waaronder CHOP (45%) en CVP (39%), behandeld. In beide groepen was de ziekte chemoresistent bij ongeveer de helft van de patiënten. Ibritumomab was significant beter werkzaam dan rituximab (80 vs. 56%; P=0,002). Voor alleen patiënten met FL bedroegen deze percentages respectievelijk 86 en 55% (P<0,001)[14,15].
Het aantal patiënten met een complete respons bedroeg respectievelijk 30 and 16% (P=0,04)[14]. Na een mediane follow-up van 44 maanden was er geen significant verschil in TTP (15,0 vs. 10,2 maanden; P=0,07) en TTNF (21,1 vs. 13,8 maanden; P=0,27) en DR (16,7 vs. 11,2 maanden; P=0,44) tussen de beide behandelgroepen[15]. Hoewel eveneens niet significant werden nog iets gunstiger resultaten gevonden voor patiënten met een complete respons (al of niet bevestigd) en voor patiënten met FL met deze respons[15].

Aanvullende resultaten werden gehaald uit een éénarmig fase II onderzoek bij 57 patiënten met overwegend FL (N=54) waarbij het resultaat van een eerdere behandeling met rituximab (4x375 mg/m^2) onvoldoende (geen respons of een TTP < 6 maanden) was[18]. Het primaire eindpunt van dit

onderzoek was het behalen van een positief responspercentage van meer dan 35% (ORR = CR met duurzame remissie + PR). Secundaire eindpunten waren de TTP en de responsduur (DR). Tevens werden de responspercentages van de behandeling met ibritumomab vergeleken met die van de eerdere behandelingen met rituximab en cytostatica (aan rituximab voorafgegaan). De meeste patiënten waren vier keer (mediaan) eerder behandeld en hadden lymfomen met een doorsnee van meer dan 5 cm (73%)[18].
Na behandeling met ibritumomab was bij 15% van de patiënten met FL (8/54) de ziekte niet meer aantoonbaar (CR) en had 59% (32/54) een partiële respons. Door de behandeling nam bij 94% de omvang van het lymfoom af. In volume was de afname bij patiënten met een partiële respons groter dan bij patiënten waarbij de ziekte zich stabiliseerde (74 vs. 34%). De TTP voor alle patiënten bedroeg 6,8 maanden, voor alleen responders 8,7 maanden. De mediane responsduur bedroeg 6,4 maanden. Van de 17 patiënten die reageerden op de behandeling met rituximab reageerden er 15 (88%) positief op ibritumomab terwijl van de 34 patiënten die reageerden op de laatst voorgaande chemotherapeutische behandeling er 28 (82%) positief op ibritumomab reageerden. In vergelijking met de responsduur van de eerdere behandeling met rituximab was de geschatte responsduur na behandeling met ibritumomab significant langer (11,5 vs. 3,0 maanden; P=0,001)[18].

In een ander enkelarmig fase II onderzoek bij 30 patiënten met FL en een lichte thrombocytopenie (100.000 tot 149.000 bloedplaatjes per mm^3) en verder dezelfde kenmerken als in het hierboven genoemde fase III onderzoek bleek een lagere dosis ibritumomab (11 MBq/kg) even werkzaam en effectief te zijn als de in de andere onderzoeken gebruikte dosis[19,20].

De registratie van ibritumomab vond plaats op basis van een zestal klinische onderzoeken, waaronder de hierboven genoemde[8]. Hierbij kregen in totaal 211 patiënten de geregistreerde behandeling met rituximab en ibritumomab. Uit een meta-analyse van deze patiënten bleek dat bij 78 (37%) patiënten met overwegend FL (76%) de TTP langer was dan 12 maanden (Wiseman & Witzig 2005[21]). Bij een mediane follow-up van 49,8 maanden bedroegen voor deze 'duurzaam' op de behandeling regerende patiënten de responsduur en de TTP respectievelijk 28,1 (range 10,5-80,3) en 29,3 (12,1-81,5) maanden. De duurzaamheid van het behandelresultaat bleek hierbij los te staan van het resultaat van de aan de behandeling met ibritumomab voorafgegane behandeling[21].

Discussie: bij patiënten met een chemoresistent en/of recidiverend laaggradig, folliculair of getransformeerd NHL is de gecombineerde behandeling met rituximab (2x250 mg/m^2) en ibritumomab werkzamer dan de voor deze groep geregistreerde monotherapie met rituximab (4x375 mg/m^2). Doordat de effectparameters echter niet significant van elkaar verschilden was de behandeling met ibritumomab niet effectiever dan die met rituximab. Als gevolg van het retrospectief betere resultaat van ibritumomab dan van rituximab monotherapie bij patiënten met FL bij wie rituximab niet of onvoldoende werkzaam en effectief (progressie binnen 6 maanden) was, is bij registratie de indicatie van ibritumomab beperkt tot de behandeling van patiënten met gevorderd, laaggradig FL die niet of onvoldoende reageren op een behandeling met rituximab. Gelet op de huidige en toekomstige registraties van rituximab houdt dit in dat alle patiënten waarbij een behandeling met rituximab, alleen of in combinatie met chemotherapie, tot een onvoldoende resultaat leidt met ibritumomab kunnen worden behandeld. In een iets lagere dosering kan ibritumomab ook worden gebruikt bij patiënten met FL en een lichte tot matig ernstige thrombocytopenie.

Conclusie: in combinatie met vooraf toegediend rituximab in lage dosering wordt ibritumomab bij patiënten met gevorderd, laaggradig FL gebruikt na een voorgaande behandeling met rituximab (alleen of in combinatie met chemotherapie). Bij ongeveer een kwart van deze patiënten is de ziekte niet meer aantoonbaar terwijl bij ongeveer de helft er sprake is van een gedeeltelijke respons. Deze verbeteringen blijven tenminste een half jaar behouden.

4.b. Bijwerkingen
De voornaamste bijwerkingen van ibritumomab in combinatie met rituximab zijn hematologisch en hangen samen met een reversibele beenmergsuppressie. De maximale afname van in het bloed aanwezige cellen (neutrofielen en bloedplaatjes) wordt zeven tot negen weken na de behandeling waargenomen. Deze daling duurt één tot vier weken waarna de waarden zich doorgaans herstellen. Zeer ernstige (graad 4) neutropenie, thrombocytopenie en anemie werd waargenomen bij respectievelijk ongeveer 30, 10 en 5% van de bij de verschillende onderzoeken behandelde

patiënten. De mate van hematotoxiciteit hangt sterk af van de mate waarin het beenmerg door de ziekte is aangetast[7,8,14,18](Witzig et al. 2003[22]).

Infusie-gerelateerde toxiciteit vooral bestaande uit koorts, koude rillingen, hoofdpijn, jeuk, rhinitis, plaatselijke vaatverwijding of zwelling en/of asthenie was doorgaans licht tot matig ernstig en werd vooral veroorzaakt door de voorbehandeling met rituximab. Ook kunnen zich latere reacties ontwikkelen. Misselijkheid komt na behandeling met ibritumomab zeer vaak voor. Bij een klein aantal patiënten kunnen zeer ernstige bijwerkingen optreden. Het gaat hierbij vooral om anafylaxie, cardiale problemen en samenvallende uitingen van het 'cytokine release' en het tumorlysissyndroom[6-8,14,22].

In de weken na de behandeling treden als gevolg van de afwezigheid van B-cellen vaak ernstige infecties op. Ziekenhuisopname was nodig bij 7% van alle met ibritumomab behandelde patiënten. De behandeling met ibritumomab lijkt het door de eerdere behandeling met alkylerende middelen verhoogde risico op het ontstaan van beenmergdysplasie of acute myeloïde leukemie niet verder te verhogen (Armitage et al. 2003[23]). Antilichamen tegen ibritumomab (HAMA) en rituximab (HACA) ontwikkelden zich bij minder dan 2% van alle behandelde patiënten. Bij geen enkele patiënt leidde de aanwezigheid van deze antilichamen tot onverwachte bijwerkingen[7,8,14,22].

Conclusie: bij het opeenvolgende gebruik van rituximab en ibritumomab treden vooral bij of na de toediening van rituximab vaak griepachtige of acute overgevoeligheidsreacties op. Deze reacties zijn meestal niet van ernstige aard. Ook kunnen zich latere reacties ontwikkelen. Misselijkheid komt na behandeling met ibritumomab zeer vaak voor. De voornaamste bijwerkingen van ibritumomab zijn van hematologische aard en kunnen bestaan uit een soms ernstige neutropenie, thrombocytopenie en/of anemie. Bij een klein aantal patiënten kunnen echter ernstige bijwerkingen optreden. Het gaat hierbij vooral om anafylaxie, cardiale problemen, samenvallende uitingen van het 'cytokine release' en het tumorlysissyndroom, en infecties.

4.c. Kwaliteit van leven

Onder gebruikmaking van de FACT-G vragenlijst is bij twee van de onder 4.a. genoemde onderzoeken de kwaliteit van leven mede onderzocht[14,18]. Op basis van de uitkomsten als verkregen bij een beperkt aantal patiënten (ca. 50%) leidde de behandeling met ibritumomab tot een verbetering van de kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

In februari 2002 werd ibritumomab als eerste in de VS geregistreerd. Registratie in de EU vond plaats in januari 2004. Sinds de registratie in de VS zijn wereldwijd ongeveer 7.000 patiënten met ibritumomab behandeld.

Conclusie: de met ibritumomab opgedane ervaring is beperkt.

4.e.Toepasbaarheid

Ibritumomab mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie er een risico bestaat van het optreden van tekenen van levensbedreigende hematologische toxiciteit[7,8].

Ibritumomab mag niet worden toegediend bij ernstige aantasting van het beenmerg door de ziekte (>25% infiltratie), wanneer er radiotherapie van meer dan 25% van het actieve beenmerg is ondergaan, bij sterk afgenomen aantallen neutrofielen en thrombocyten en bij patiënten die eerder beenmerg- of stamceltransplantatie hebben ondergaan[7,8].

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met HACA/HAMA titers, een hoge tumorlast, cardiale aandoeningen, pulmonale insufficiëntie en bij pulmonale tumorinfiltratie[6-8].

Ibritumomab is alleen onderzocht voor gebruik bij volwassenen[7,8].

De behandeling ibritumomab lijkt wat betreft resultaat en toxiciteit geen invloed te hebben op het resultaat van een vervolgbehandeling met verschillende, doorgaans bij de behandeling van NHL gebruikelijk toegepaste cytostatica (alleen of in combinatie) of een autologe stamceltransplantatie (Ansell et al. 2002[24],2004[25]).

Conclusie: ibritumomab in combinatie met rituximab kan aan de meeste voor behandeling in aanmerking komende patiënten worden toegediend. Er moet daarbij rekening worden gehouden met het ontstaan van (soms zeer ernstige) infusie- en overgevoeligheidsreacties en factoren die het ontstaan van deze reacties kunnen bevorderen.

4.f. Gebruiksgemak

De opeenvolgende behandeling met intraveneus toegediend rituximab en ibritumomab is poliklinisch. Door de fysische eigenschappen van het radioactieve yttrium-90 zijn na toediening van ibritumomab geen specifieke maatregelen ter bescherming van de patiënt en zijn omgeving nodig[7,8].

5. Overige overwegingen

5.a Kosten

Het gebruik van ibritumomab is éénmalig. Voorafgaand aan de toediening van ibritumomab dient twee keer met rituximab (250 mg/m^2) te worden voorbehandeld. De per keer te gebruiken hoeveelheid rituximab bedraagt respectievelijk 425 (vrouw; 1,7x) of 450 mg (man; 1,8x). Per 100 mg kost rituximab 307,23 euro (AIP, excl. BTW). Gelet op de beschikbare hoeveelheid (500 mg) bedragen de werkelijke kosten van de voorbehandeling met rituximab 3.072,30 euro. De kosten voor een behandeling met ibritumomab (1 set) en de labeling van koud ibritumomab met yttrium-90 (1 dosis [^{90}90]-yttriumchloride [Ytracis®]) bedragen 10.845,00 + 2.000,00 = 12.845,00 euro. De totale kosten van de behandeling bedragen 15.917,30 euro (apotheekinkoopprijs excl. BTW).

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van ibritumomab

6.a. Claim van de fabrikant

Conform de HOVON behandelrichtlijn[5] dient ibritumomab als tweede of derdelijnsbehandeling te worden ingezet wanneer een voorgaande behandeling met rituximab, al of niet in combinatie met chemotherapie, niet werkzaam of onvoldoende effectief (progressie binnen 6 maanden) is.

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

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

7. CFH-advies

Ibritumomab kan éénmalig worden gebruikt als tweede- of derdelijnsbehandeling van gevorderd, laaggradig folliculair non-Hodgkin lymfoom wanneer een voorgaande behandeling met rituximab, al of niet in combinatie met chemotherapie, niet werkzaam of onvoldoende effectief (progressie binnen 6 maanden) is.

8. 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. CBO/HOVON/iMTA richtlijn non-Hodgkin lymfoom. Van Zuiden Communications, Alphen ad Rijn, 2004 (www.richtlijnonline.nl).
5. Faber LM. HOVON-richtlijn: behandeling van het indolente non-Hodgkin lymfoom. Ned Tijdschr Hematol 2006. voor publicatie geaccepteerd.
6. 1B tekst rituximab (MabThera®)(rev. 7; 29-11-2005). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
7. 1B-tekst ibritumomabtiuxetan (Zevalin®)(rev. 3; 23-11-2005). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
8. EPAR ibritumomabtiuxetan (Zevalin®). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
9. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD-20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four dose treatment program. J Clin Oncol 1998; 16:2825-2833.
10. 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.
11. Farmacotherapeutisch rapport rituximab. CVZ, Diemen, 2006 (website CVZ/Kompas).
12. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005; 105:1417-1423.

13. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling MH, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomizded study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005; 106:3725-3732.
14. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002a; 20:2453-2463.
15. Gordon LI, Witzig T, Molina A, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. Clin Lymphoma 2004; 5: 98-101.
16. 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).
17. 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).
18. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab refractory follicular non-Hogdkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002b; 20:3262-3269.
19. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. Blood 2002; 99: 4336-4342..
20. Schilder R, Molina A, Barlett N, et al. Follow-up results of a phase II study of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory, low-grade, non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. Cancer Biother Radiopharm 2004; 19:478-481.
21. Wiseman GA, Witzig TE. Yttrium-90 (90Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) induces long-term durable responses in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20:185-188.
22. Witzig TE, Finn IW, Gordon LI, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21:1263-1270.
23. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al. Treatment-related myodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. J Clin Oncol 2003; 21:897-906.
24. Ansell SM, Ristow KM, Habermann TM, et al. Subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20: 3885-3890.
25. Ansell SM, Schilder RJ, Pieslor PC, et al. Antilymphoma treatments given subsequent to yttrium-90 ibritumomab tiuxetan are feasible in patients with progressive non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. Clin Lymphoma 2004; 5:202-204.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 mei 2006.

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

Kostenprognose gebruik van [Y^{90}]-ibritumomabtiuxetan (Zevalin®) bij gevorderd laaggradig folliculair non-Hodgkin lymfoom.

1. Inleiding

CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor [Y^{90}]-ibritumomabtiuxetan (Zevalin®; = ibritumomab) in 2007. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebepaling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:
- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische waarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

De indicatie waarvoor de CFH een therapeutische waarde voor ibritumomab ziet bestaat uit de behandeling van gevorderd, laaggradig folliculair non-Hodgkin lymfoom (NHL) wanneer voorgaande behandeling met rituximab, al dan niet in combinatie met chemotherapie, niet werkzaam of onvoldoende effectief (progressie binnen 6 maanden) is.

2.2 Aantal patiënten

In Nederland worden jaarlijks circa 2.442 nieuwe gevallen van NHL gediagnosticeerd[1]. De laaggradige folliculaire lymfomen (FL) vormen binnen de niet aggressieve vormen van NHL (ca. 45%) de grootste subgroep, namelijk 22% (n=537)[2-4]. Patiënten met laaggradig FL (stadium III/IV) worden allereerst behandeld met een combinatie van rituximab/cyclofosfamide/vincristine en prednison (R-CVP) al dan niet met een onderhoudsbehandeling met rituximab[3,4]. De tweedelijnsbehandeling bestaat uit een combinatie van fludarabinefosfaat en rituximab (FR) of een combinatie van rituximab/cyclofosfamide/ doxorubicine/vincristine en prednison (R-CHOP). Als derdelijnsbehandeling komt autologe of allogene stamceltransplantatie of ibritumomab in aanmerking[3,4].

De fabrikant schat in samenspraak met leden van de HOVON dat van alle nieuwe patiënten met laaggradig FL 90% zal starten met enigerlei vorm van therapie. Hiermee blijven 484 patiënten over voor eerstelijnsbehandeling. Na de eerstelijnsbehandeling zal naar schatting 95% van de patiënten een tweedelijnsbehandeling ondergaan (n=459). Wanneer er geen goede respons is of binnen 6 maanden na eerste behandeling met R-CVP een recidief optreedt zal de tweedelijnsbehandeling met FR/R-CHOP worden overgeslagen. In dat geval wordt ibritumomab tweedelijnsbehandeling[4].

Op basis van een publicatie van Marcus et al. (2005)[5] schat de fabrikant dat 24% van de patiënten die in eerste lijn wordt behandeld met R-CVP geen respons heeft of binnen 6 maanden progressie vertoond (n=110). De fabrikant schat dat van deze patiënten 25% een stamceltransplantatie ondergaan of niet meer behandeld willen worden. Potentieel komen er hiermee 83 patiënten in aanmerking voor tweedelijnsbehandeling met ibritumomab.

Voor behandeling in de derde lijn blijven er 459 - 110 = 349 patiënten over. Deze kunnen een stamceltransplantatie ondergaan of worden met ibritumomab behandeld. Naar schatting van de fabrikant en de HOVON ondergaat 25% van de patiënten een stamceltransplantatie en zal 5% van de patiënten geen verdere behandeling ondergaan. Daarmee komt 70% van deze patiënten in aanmerking voor behandeling met ibritumomab (n=244).

In totaal komen er jaarlijks circa 244 + 83 = 327 patiënten in aanmerking voor behandeling met ibritumomab.

2.3 Dosering en duur van de behandeling

De behandeling met ibritumomab is éénmalig.

2.4 Prijs van het geneesmiddel

De kosten van de behandeling met ibritumomab bedragen € 12.845,00. Dit bedrag is opgebouwd uit € 10.845,- voor de Zevalin® cold kit en € 2.000,- voor het yttrium-90 (Ytracis®).

3. Kostenprognose

Er zijn circa 327 patiënten met een gevorderd, laaggradig folliculair NHL waarbij de voorgaande behandeling met rituximab, al dan niet in combinatie met chemotherapie, niet werkzaam of onvoldoende effectief is gebleken en die in aanmerking komen voor een éénmalige behandeling met ibritumomab in de tweede of derde lijn. Deze behandeling kost € 12.845,- per patiënt. De kosten voor ibritumomab bedragen bij dit gebruik op jaarbasis circa 4,2 miljoen euro.

4. Referenties

1. Number of invasive tumours according to site in males and females 1989-2003 (www.ikc.nl).
2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphoma: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. J Clin Oncol 1998; 16:2780-2795.
3. CBO/HOVON/iMTA richtlijn non-Hodgkin lymfoom. Van Zuiden Communications, Alphen ad Rijn, 2004 (www.richtlijnonline.nl).
4. Faber LM. HOVON-richtlijn: Behandeling van het indolente non-Hodgkinlymfoom. Ned. Tijdsch Hematol 2006 (voor publicatie geaccepteerd).
5. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005; 105;1417-1423.