

## Vraagstelling doelmatigheidstoets eculizumab (Soliris®) voor patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel eculizumab (Soliris®) voor de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b><i>Vraagstelling doelmatigheid</i></b>	Wat is de doelmatigheid van eculizumab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<b><i>Patiëntenpopulatie</i></b>	Patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie.
<b><i>Vergelijkende behandeling</i></b>	Behandelingen gericht op symptoombestrijding. Deze bestaan voornamelijk uit regelmatige RBC-transfusies, orale antistolling en andere symptomatische therapieën.
<b><i>Effectiviteit</i></b>	Transfusievrije periodes, beste respons bereikt, overall overleving en QALY's
<b><i>Kosten</i></b>	Directe en indirecte medische en niet-medische kosten.
<b><i>Incrementele kosteneffectiviteit Model</i></b>	De incrementele kosteneffectiviteitsratio van de kosten per QALY en de kosten per gewonnen levensjaar Het gebruikte model zal een Discrete Event Simulation (DES) zijn, waarin het ziekteverloop van een patiënt na de behandelingsbeslissing wordt voorspelt.
<b><i>Tijdshorizon</i></b>	De tijdshorizon is vijf jaar
<b><i>Doelmatigheidsindicatie</i></b>	Niet uitgewerkt.
<b><i>Uitkomstenonderzoek</i></b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van eculizumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van eculizumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<b><i>Gegevensverzameling doelmatigheid</i></b>	Een prospectief observationeel multicenter multinationale patiëntenregistratie zal worden opgezet. Elke patiënt die met eculizumab wordt behandeld zal in de patiëntenregistratie studie worden opgenomen. Onbehandelde patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie kunnen ook in de studie worden opgenomen. Er worden tevens retrospectieve data verzameld over de vergelijkende behandeling. Van deze patiënten zal informatie worden verzameld over: <ul style="list-style-type: none"><li>• De veiligheid van eculizumab in termen van het ontwikkelen van een ernstige infectie</li><li>• Patiënten die de behandeling met eculizumab beëindigen worden gedurende acht weken na beëindiging gevolgd</li><li>• Patiënten die een infusiereactie ontwikkelen worden gevolgd en geëvalueerd</li><li>• Immunogeniciteit</li></ul>

- Mortaliteit
- Morbiditeit
- Veiligheid en effectiviteit bij kinderen
- Het optreden van trombotische gebeurtenissen
- Mogelijkheid voor individuele dosis-titratie
- Kwaliteit van leven (FACT-An en EORTC-QLQ-C0) bij een groep patiënten
- Zorgconsumptie
- De noodzaak voor RBC-transfusies
- Aantal RBC-transfusies
- Verandering in LDL-spiegels
- Eculizumab behandelingschema's en toegediende doses
- Het optreden van hemolyse na het stoppen met de medicatie, maligniteiten en zwangerschap
- Aan behandeling met eculizumab voorafgaande behandelingen (inclusief, duur, dosis en cycli)

***Gegevensverzameling doeltreffende toepassing***

Het uitkomstenonderzoek zoals het door de aanvrager wordt beschreven kan waarschijnlijk goed gebruikt worden om de doeltreffende toepassing van eculizumab inzichtelijk te maken.

***Duur gegevensverzameling Randvoorwaarden en knelpunten***

5 jaar.

- Het beperkte aantal patiënten dat in de patiëntenregistratie kan worden geïncludeerd;
- De vergelijkende behandeling betreft een scala aan behandelingen gericht op symptoombestrijding;
- De grote variatie in het natuurlijk beloop van paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie gaat gepaard met een grote variatie in kosten;
- De periode van het uitkomstenonderzoek is waarschijnlijk te kort om het volledige effect van de behandeling in kaart te brengen;
- De berekening en uiteindelijke beoordeling van de incrementele kostenutiliteitsratio.

***Lopend onderzoek en aanvullende gegevens***

Er is op dit moment één lange termijn follow-up studie gaande: studie E05-001. In deze studie wordt de lange termijn veiligheid en effectiviteit van eculizumab geëvalueerd. In deze studie zijn patiënten uit drie eculizumab studies opgenomen:

- 11 patiënten uit de C02-001 studie<sup>4,5</sup>: een twaalf weken durende fase 2 studie
- 87 patiënten uit de TRIUMPH studie (C04-001)<sup>6</sup>: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde 26 weken durende fase 3 studie
- 97 patiënten uit de SHEPERD studie (C4-002)<sup>7</sup>: een open-label 52 weken durende fase 3 studie

***Eindconclusie***

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor eculizumab 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:

- *Patiëntenpopulatie*. De aanvrager zal na drie jaar moeten rapporteren hoeveel Nederlandse patiënten zijn opgenomen

in de registratiestudie.

- *Gegevens uitkomstenonderzoek.* Het optreden van trombotische gebeurtenissen dient tevens als uitkomstmaat te worden meegenomen.
- *Model.* De aanvrager zal na drie jaar een duidelijke beschrijving van het model moeten geven en een elektronische versie van het model beschikbaar stellen.

## 1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in de academische ziekenhuizen van eculizumab (Soliris®). De aanvrager is de NFU. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van eculizumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor eculizumab 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 eculizumab 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 doeltreffende 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;
- onderzoekopzet: 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 eculizumab in de beleidsregel weesgeneesmiddelen te komen.

De CFH is zich bewust van het feit dat hier 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;
- 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 het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van eculizumab uitgevoerd in Highwire (waarin PubMed is opgenomen) de INAHTA en de CRD database met de zoektermen 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria', 'pnh' en 'paroxysmal' in combinatie met de zoekterm 'economic'. Er werden geen relevante studies gevonden.

De CFH heeft op 14 januari 2008 een additionele literatuursearch in Medline, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'eculizumab' en 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'quality of life' or 'utility'. Dit leverde geen extra 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 eculizumab bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in eculizumab 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 doeltreffende toepassing van eculizumab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van eculizumab 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 eculizumab 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 eculizumab op t=0 maar is 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 eculizumab in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft met name het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheidstoets uitgewerkt.

Conclusie: De aanvrager heeft het uitkomstenonderzoek uitgewerkt, maar een doelmatigheidsindicatie ontbreekt in de vraagstelling doelmatigheidstoets (zie ook paragraaf 4).

## 4. Doelmatigheidsindicatie

Op basis van gegevens uit het Verenigd Koninkrijk wordt een kostenoverzicht gegeven van de voorgeschreven medicatie en het zorggebruik van patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie. Deze gegevens zijn schattingen van artsen en de kosten zijn uitgedrukt in

Engelse ponden. De jaarlijkse kosten van behandeling met eculizumab bedragen dan £249.263 en een behandeling met gebruikelijke zorg £9.880. Op basis van het klinische onderzoek wordt aangegeven dat een zevenvoudige reductie van trombolytische gebeurtenissen wordt verwacht door behandeling met eculizumab.

De aanvrager geeft aan dat een berekening op basis van Nederlandse data niet mogelijk was door het ontbreken van deze data. Er wordt aangegeven dat er extra kosten gemaakt zullen worden voor eculizumab tegenover een afname van het gebruik van andere geneesmiddelen zoals ijzersuppletie, foliumzuur, erytropoëetine, corticosteroiden, ATG-kuren, immunosuppressiva en ook bloedtransfusies. Ook is de verwachting van de aanvrager dat het aantal ziekenhuisopnames wegens complicaties als trombose en ernstige anemie en beenmergtransplantaties zullen afnemen. De aanvrager verwacht dat de kwaliteit van leven zal toenemen en het gebruik van mantelzorg en professionele thuiszorg zal afnemen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat op basis van de beschikbare gegevens een vaststelling van de doelmatigheidsindicatie op dit moment nauwelijks mogelijk is.

## **5. Uitkomstenonderzoek**

De aanvrager beschrijft een uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van eculizumab in de dagelijkse praktijk te bepalen en de doeltreffende toepassing van het gebruik van eculizumab in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen. De CFH vindt dat de patiëntregistratie een prospectieve indicatie gebaseerde patiëntregistratie moet zijn waarvan de gegevens uiteindelijk voor meerdere doeleinden aangewend kunnen worden.

### ***5.1 Patiëntenpopulatie***

De aanvrager geeft aan dat voor het uitkomstenonderzoek een prospectief observationeel multicenter multinationale patiëntenregistratie zal worden opgezet. Er wordt aangegeven dat de registratie een indicatie gebaseerde registratie is dat inzicht geeft in alle type patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie. In Nederland zal het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen participeren in de patiëntenregistratie. Hierbij is het streven dat elke patiënt die met eculizumab wordt behandeld automatisch in de patiëntenregistratie studie worden opgenomen. Onbehandelde patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie, onder wie nieuw gediagnosticeerde patiënten en patiënten die niet behandeld willen worden met eculizumab, zullen ook in de studie worden opgenomen. Indien een onbehandelde patiënt (opgenomen in de studie) een behandeling met eculizumab begint dan gaat de patiënt over naar het behandelde deel van de studie en omgekeerd. Patiënten die de behandeling met eculizumab beëindigen worden gedurende acht weken na beëindiging gevolgd. De patiëntenpopulatie zal worden gecategoriseerd in patiënten met klassieke (hemolytische patiënten zonder bewijs van een andere specifieke beenmergziekte) en subklinische paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (kleine klonen van erythrocyten en/of granulocyten zonder klinische tekenen of laboratoriumuitslagen van hemolyse) en patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie als uiting van andere specifieke beenmergziekten.

### ***5.2 Vergelijkende behandeling***

De vergelijkende behandeling bestaat uit behandelingen die zijn gericht op symptoombestrijding. Deze bestaat voornamelijk uit regelmatige RBC-transfusies, orale antistolling en andere symptomatische therapieën. Er worden tevens retrospectieve data verzameld over de vergelijkende behandeling bij de behandelde als onbehandelde patiënten die zijn opgenomen in de patiëntenregistratie. De retrospectieve data behelzen de medische

voorgeschiedenis en de voorafgaande therapieën. Deze data worden verzameld middels het Case Report Form.

### ***5.3 Duur gegevensverzameling***

De aanvrager beschrijft dat gegevens zullen worden verzameld gedurende ten minste vijf jaar na de registratiedatum van eculizumab. Ten behoeve van de beleidsregel zal na drie jaar een interim analyse worden gepresenteerd.

### ***5.4. Gegevens uitkomstenonderzoek***

De volgende gegevens worden in het uitkomstenonderzoek verzameld:

- De veiligheid van eculizumab in termen van het ontwikkelen van een ernstige infectie
- Patiënten die de behandeling met eculizumab beëindigen worden gedurende acht weken na beëindiging gevolgd
- Patiënten die een infusiereactie ontwikkelen worden gevolgd en geëvalueerd
- Immunogeniciteit
- Mortaliteit
- Morbiditeit
- Veiligheid en effectiviteit bij kinderen
- Het optreden van trombotische gebeurtenissen
- Mogelijkheid voor individuele dosis-titratie
- Kwaliteit van leven (FACT-An en EORTC-QLQ-C0) bij een groep patiënten
- Zorgconsumptie
- De noodzaak voor RBC-transfusies
- Aantal RBC-transfusies
- Verandering in LDL-spiegels
- Eculizumab behandelingschema's en toegediende doses
- Het optreden van hemolyse na het stoppen met de medicatie, maligniteiten en zwangerschap
- Aan behandeling met eculizumab voorafgaande behandelingen (inclusief, duur, dosis en cycli)

Op het moment van insluiting, maand 1, 2, 6 en 12 en daarna jaarlijks zal telefonisch een vragenlijst worden afgenomen. Utiliteiten zullen telefonisch worden gemeten middels de EuroQol 5D bij vijftig patiënten die in de patiëntenregistratie zijn opgenomen.

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

De aanvrager geeft aan dat de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit na drie jaar zal plaatsvinden op basis van een farmaco-economisch model.

- **Patiëntenpopulatie**  
Op basis van een profiel met demografische gegevens, klinische karakteristieken en relevante medische voorgeschiedenis afkomstig uit de eculizumab studies worden patiënten gesimuleerd en eenmaal gekloond. Het klonen voorkomt verschillen in de vergelijking op basis van verschillen in karakteristieken. Afhankelijk van de toegekende beste respons van de patiënt wordt een profiel gekozen uit het corresponderende databestand. De aanname wordt gedaan dat voor een bepaalde beste respons de profielen voor alle behandelingsopties hetzelfde zijn. De totale overleving zal afhangen van de hematologische status. Het cohort zal bestaan uit 1000 gesimuleerde patiënten en wordt gegenereerd door "bootstrap sampling".

- **Vergelijkende behandeling**  
In het model wordt behandeling met eculizumab vergeleken met de huidige standaardbehandeling: behandelingen gericht op symptoombestrijding.
- **Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**  
Uitkomstmaten van het model zijn transfusievrije periodes, beste respons bereikt, totale overleving en QALY's. De primaire uitkomsten uit de Shepherd- en Triumph- en extensie studies zullen hiervoor worden gebruikt.  
Zowel de directe als indirecte medische en niet medische kosten worden meegenomen in het model. De zorgconsumptie data zullen worden gehaald uit de patiëntenregistratie studie. Aan de hand van het Case Report Form zullen data betreffende ziekteverzuim worden verzameld. Er wordt niet verder gespecificeerd hoe de indirecte kosten gemeten zullen worden. Er zal gebruik gemaakt worden van de Handleiding voor Kostenonderzoek voor de waardering van de volumina.  
De incrementele kosteneffectiviteitsratio van de kosten per QALY en de kosten per gewonnen levensjaar zullen volgens de aanvrager worden berekend op t=3 jaar.
- **Tijdshorizon**  
Het model heeft een tijdshorizon van vijf jaar.
- **Model**  
Het gebruikte model zal bestaan uit een Discrete Event Simulation (DES), waarin het ziekteverloop van een patiënt na de behandelingsbeslissing wordt voorspeld. In een bijlage is een overzicht van het model schematisch weergegeven maar wordt verder niet beschreven. Na drie jaar zal in het dossier een duidelijke beschrijving van het model moeten worden gegeven en een elektronische versie beschikbaar zijn.  
Discontering zal worden toegepast tegen een percentage van 1.5% voor de effecten en 4% voor de kosten. Gevoeligheidsanalyses zullen worden uitgevoerd waarbij met name de focus ligt op belangrijkste aannames die worden gedaan.

### ***5.5. Doeltreffende toepassing van eculizumab in de dagelijkse praktijk***

De aanvrager maakt geen specifiek onderscheid tussen de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteit en de doeltreffende toepassing van eculizumab. Het uitkomstenonderzoek zoals het door de aanvrager wordt beschreven kan waarschijnlijk goed gebruikt worden om de doeltreffende toepassing van eculizumab inzichtelijk te maken. Voorwaarde hierbij is dat tevens informatie wordt verzameld betrekking tot:

- Patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, co-morbiditeit, etc.);
- Het gebruik van eculizumab (dosering, frequentie).

**Conclusie:** De CFH is van oordeel dat er enkele aandachtspunten zijn voor het uitkomstenonderzoek:

- De aanvrager zal na drie jaar moeten rapporteren hoeveel Nederlandse patiënten zijn opgenomen in de patiëntenregistratie.
- Het optreden van trombotische gebeurtenissen dient tevens als uitkomstmaat te worden meegenomen.
- De aanvrager zal na drie jaar een duidelijke beschrijving van het model moeten geven en een elektronische versie van het model beschikbaar stellen.



## 6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat het uitvoeren van de studie past binnen de expertise van het UMC St. Radboud.

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

## 7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een vijftal randvoorwaarden en knelpunten:

- Het beperkte aantal patiënten dat in de patiëntenregistratie kan worden geïncorporeerd;
- De vergelijkende behandeling betreft een scala aan behandelingen gericht op symptoombestrijding;
- De grote variatie in het natuurlijk beloop van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie gaat gepaard met een grote variatie in kosten;
- De periode van het uitkomstenonderzoek is waarschijnlijk te kort om het volledige effect van de behandeling in kaart te brengen;
- De berekening en uiteindelijke beoordeling van de incrementele kostenutiliteitsratio.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

Er is op dit moment één lange termijn follow-up studie gaande: studie E05-001. In deze studie wordt de lange termijn veiligheid en effectiviteit van eculizumab geëvalueerd. In deze studie zijn patiënten uit drie eculizumab studies opgenomen:

- 11 patiënten uit de C02-001 studie<sup>4,5</sup>: een twaalf weken durende fase 2 studie
- 87 patiënten uit de TRIUMPH studie (C04-001)<sup>6</sup>: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde 26 weken durende fase 3 studie
- 97 patiënten uit de SHEPERD studie (C4-002)<sup>7</sup>: een open-label 52 weken durende fase 3 studie

Conclusie: De CFH is van oordeel dat deze gegevens mogelijk in de doelmatigheidsanalyses kunnen worden meegenomen. De vraag of dit mogelijk is hangt wel af van de vraag in hoeverre eculizumab op een vergelijkbare manier zal worden ingezet.

## 9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor eculizumab 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:

- *Patiëntenpopulatie.* De aanvrager zal na drie jaar moeten rapporteren hoeveel Nederlandse patiënten zijn opgenomen in de registratiestudie.
- *Gegevens uitkomstenonderzoek.* Het optreden van trombotische gebeurtenissen dient tevens als uitkomstmaat te worden meegenomen.
- *Model.* De aanvrager zal na drie jaar een duidelijke beschrijving van het model moeten geven en een elektronische versie van het model beschikbaar stellen.

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

## 10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen
4. Hillmen P, Hall C, Marsch J, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350: 552-559
5. Hill A, Hillmen P, Richards SJ et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106(7): 2559-2565
6. Hillmen P, Young NS, Schübert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-1243
7. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase III study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007 (epub ahead of print)

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 februari 2008.*

## Farmacotherapeutisch rapport eculizumab (Soliris®) bij de indicatie paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel eculizumab (Soliris®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Eculizumab vermindert statistisch significant de intravasale hemolyse, de transfusiebehoefte en het risico van tromboembolische episodes bij patiënten met (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke paroxismale nachtelijke hemoglobininurie. Er is nog geen onderzoek verricht naar het effect van eculizumab op mortaliteit bij patiënten met (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke paroxismale nachtelijke hemoglobininurie. De meest voorkomende bijwerkingen van eculizumab zijn hoofdpijn, rugpijn/myalgie, nasofaryngitis, misselijkheid, koorts en moeheid. De ervaring met eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie is beperkt.

Eculizumab kent relatief weinig contra-indicaties. Nader onderzoek en post-marketing gegevens zijn nodig om meer te weten te komen over de baten/risico verhouding bij kinderen en tijdens de zwangerschap.

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

Bij de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobininurie heeft eculizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke patiënten.

### 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Soliris
<b><i>Samenstelling</i></b>	Eculizumab, concentraat voor infusievloeistof; 10 mg/ml, flacon 30 ml.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie. Bewijs van klinische voordelen van de behandeling zijn beperkt tot patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies.
<b><i>Dosering</i></b>	<p>Volwassenen: <i>Initiële fase</i>: gedurende 4 weken eenmaal per week 600 mg via een intraveneus infuus met een inlooptijd van 25-45 minuten. Bij een ongewenste reactie kan de totale infusieduur worden verlengd tot maximaal 2 uur (of de infusie kan worden gestaakt). <i>Onderhoudsfase</i>: eenmaal per 2 weken 900 mg via een intraveneus infuus met een inlooptijd van 25-45 minuten.</p> <p>Deze dosering is onafhankelijk van het lichaamsgewicht en leidt tot nu toe bij alle patiënten tot dalspiegels van <math>\geq 35</math> microg/ml; dit resulteert meestal in een volledige blokkade van de hemolytische activiteit.</p>
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	In een muizencellijn geproduceerd recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG antilichaam dat bindt aan het terminale humane complementeiwit C5. Door remming van de vorming van het terminale complement complex in het bloed van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) wordt lysis van erythrocyten voorkómen.
<b><i>Bijzonderheden</i></b>	Intramuraal weesgeneesmiddel.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een verworven genetische ziekte waarbij de bloedaanmaak is verstoord.<sup>1,2</sup> Een fout in het gen PIG-A geeft aanleiding tot deficiëntie van glycosyl phosphatidylinositol-verankerde eiwitten in de celmembraan van één of meer totipotente hemapoietische stamcellen (GPI-AP deficiëntie). Bij bloedcellen gevormd uit normale hemapoietische stamcellen zorgen deze verankerde eiwitten (CD55 en vooral CD59) er voor dat de cellen beschermd worden tegen cytolysis door het complement-systeem. Dit kan optreden bij bijvoorbeeld infecties, trauma, chirurgie, zwangerschap en stress, maar ook zonder aanwijsbare oorzaken kan een hemolytische episode optreden.

De ziekte wordt in het algemeen gekenmerkt door het optreden van hemolytische anemie (chronisch en acuut), episodes van hemoglobinurie (met een risico van nierfunctiestoornissen), en veneuze trombose op voor paroxismale nachtelijke hemoglobinurie kenmerkende plaatsen (vena portae hepatis, venae hepaticae (Budd-Chiari syndroom), venae mesentericae, cerebrale en dermale venen). De mate van GPI-AP deficiëntie op de erythrocyten (gedeeltelijk of volledig) en het percentage erythrocyten met GPI-AP deficiëntie (grootte van de kloon) verschillen echter tussen patiënten. Dit geeft aanleiding tot accentverschillen in de symptomen van de ziekte. Ook is van belang in welke mate andere beenmergaandoeningen een rol spelen. Daarom worden onderscheiden klassiekeparoxismale nachtelijke hemoglobinurie, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie als uiting van andere specifieke beenmergziekten, en subklinischeparoxismale nachtelijke hemoglobinurie. Bij *klassieke paroxismale nachtelijke hemoglobinurie* is vooral sprake van intravasculaire hemolyse met reticulocytose, abnormaal hoge serumspiegels van lactaatdehydrogenase en bilirubine en abnormaal lage serumspiegels van haptoglobine. Naast (hemolytische) anemie treedt bij massieve hemolyse tevens hemoglobinurie op. Er zijn geen tekenen van andere beenmergafwijkingen. Bij *paroxismale nachtelijke hemoglobinurie als uiting van andere specifieke beenmergziekten* kunnen episodes met massieve hemolyse ontbreken met name wanneer sprake is van een relatief kleine kloon van erythrocyten met GPI-AP deficiëntie. De patiënten hebben een specifieke beenmergaandoening of hebben deze in het verleden gehad. Zij kunnen dus tevens symptomen hebben van aplastische anemie, myelodysplastisch syndroom of myelofibrosis. Bij *subklinische paroxismale nachtelijke hemoglobinurie* zijn er geen klinische tekenen of laboratoriumuitslagen van hemolyse. Er is sprake van kleine klonen van erythrocyten en/of granulocyten met GPI-AP deficiëntie. Deze vorm komt altijd voor in samenhang met een beenmergaandoening, vooral aplastische anemie en refractaire anemie tengevolge van het myelodysplastisch syndroom. Het risico van trombosevorming bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie neemt, evenals bij intravasale hemolyse, toe met de grootte van de GPI-AP deficiënte kloon. Trombosevorming kan optreden ondanks een eventueel aanwezige trombocytopenie. Het mechanisme achter de trombofilie is onbekend. Verder komen nog voor dysphagie, buikpijnen en impotentie voor (afhankelijk van de grootte van GPI-AP deficiënte kloon), alle waarschijnlijk door een relatief tekort aan vorming van lokaal stikstofoxide (NO). De buikpijnen kunnen ook een gevolg zijn van trombosevorming in de venae mesentericae. Er zijn aanwijzingen dat een correlatie bestaat tussen de mate van intravasale hemolyse en het optreden van nierfunctiestoornissen, tromboembolische episodes, dysphagie en impotentie.<sup>1</sup>

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie is een zeldzame ziekte en de prevalentie wordt geschat op 13 per 1 miljoen mensen.<sup>3</sup> De mediane overleving na diagnose is ca. 15 jaar. Van de niet-aziatische patiënten overlijdt ca. 40-67% door trombosevorming.<sup>8</sup> Spontane remissies komen voor. Ook kan na de diagnose paroxismale nachtelijke hemoglobinurie op een later tijdstip aplastische anemie, pancytopenie, myelodysplastisch syndromen en acute leukemie optreden.<sup>10</sup>

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De enige curatieve behandeling is *stamceltransplantatie*. Omdat stamceltransplantatie gepaard gaat met een relatief grote morbiditeit/mortaliteit is er een strenge indicatiestelling. Indicaties zijn

terugkerende, levensbedreigende tromboembolische episodes, refractaire hemolytische anemie waarbij bloedtransfusie noodzakelijk is, en beenmergziekten zoals aplastische anemie.<sup>1</sup> Andere behandelopties zijn symptomatisch en/of ondersteunend.<sup>1</sup> Geneesmiddelen hiervoor zijn vaak niet goed systematisch onderzocht en het betreffen (zeer) kleine onderzoekspopulaties. De therapieën worden gezien de verschillende achtergronden van de patiënten individueel ingesteld. Voor de behandeling van *hemolyse* worden in acute situaties corticosteroiden gebruikt.<sup>1</sup> Gebruik van corticosteroiden bij chronische hemolyse leidt tot wisselende resultaten en wordt bemoeilijkt door de toxiciteit zoals infecties, osteopenie, myopathie en Cushing-syndroom. Antithymocytenoglobuline (ATG) is niet geschikt voor de behandeling van de hemolytische component van de ziekte.<sup>4</sup> De hemolytische *anemie* kan worden behandeld met bloedtransfusies (gewassen erythrocyten concentraat; en bij tekorten tevens ijzer en foliumzuur). Verder zijn androgenen met goed resultaat toegepast. Bijwerkingen kunnen de therapie echter beperken (met name virilisatie, leverfunctiestoornissen). Wordt de anemie grotendeels veroorzaakt door beenmergziekten (aplastische anemie), dan komen bloedtransfusies, stamceltherapie en, bij het ontbreken van een geschikte donor, sterke immunosuppressie (corticosteroiden en antithymocytenoglobuline) in aanmerking. De preventieve behandeling van de *stollingsstoornissen* blijkt moeilijk en niet afdoende.<sup>1</sup> Vaak is sprake van een trombocytopenie en kan anti-stollingsbehandeling resulteren in hemorrhagie. Parker et al. adviseren patiënten die een tromboembolische episode hebben meegemaakt en patiënten met een populatie van GPI-AP deficiënte granulocyten van meer dan 50% (hoog-risico patiënten) op een antistollingstherapie te zetten. Daarbij dient de trombocytopenie te worden opgeheven door middel van bloedtransfusies (trombocyten concentraat). In de geregistreerde indicatie staat vermeld dat eculizumab vooral is geïndiceerd bij patiënten die een voorgeschiedenis van bloedtransfusies hebben, dus bij wie sprake is van een klinisch belangrijke mate van intravasale hemolyse. Voor de behandeling van (chronische) hemolyse zijn zoals hierboven beschreven op dit moment geen goede geneesmiddelen beschikbaar. In dit rapport zal eculizumab daarom worden vergeleken met placebo.

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

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 27 november 2007. De volgende zoekterm is daarbij gebruikt: eculizumab. Hierbij zijn geen aanvullende gegevens gevonden. Er is één gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd (TRIUMPH; 87 patiënten).<sup>5</sup> Verder is een open onderzoek bij 11 patiënten gepubliceerd<sup>6</sup> en gegevens van een vervolgonderzoek hiervan<sup>7</sup>. Voorts is het effect van eculizumab op tromboembolische episodes onderzocht in een open onderzoek bij 195 patiënten.<sup>8</sup> De fabrikant heeft verder nog gegevens aangeleverd van een open onderzoek met ruimere inclusiecriteria (SHEPHERD; 97 patiënten).<sup>9</sup> In dit rapport zal vooral aandacht worden besteed aan het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek.

## **4. Therapeutische waarde**

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

### **4.a. Werkzaamheid**

Voor de bepaling van de werkzaamheid op de *intravasale hemolyse* worden de volgende parameters gebruikt: stabilisering van de hemoglobinespiegel en het aantal eenheden erythrocyten toegediend tijdens de behandelperiode. Onder de stabilisering van de hemoglobinespiegel wordt verstaan het handhaven van de hemoglobinespiegelwaarde boven de waarde vlak voor de laatste transfusie (vlak voor start van de behandeling) en waarbij tijdens de behandeling geen transfusies meer noodzakelijk zijn. Een transfusie wordt toegediend bij symptomen van anemie én een hemoglobinewaarde gelijk aan of lager dan de waarde vóór de laatste transfusie. Verlaging van de serumwaarde lactaatdehydrogenase, de AUC serumwaarde lactaatdehydrogenase en de serumwaarde vrij hemoglobine zijn eveneens indicatoren van een verminderde intravasale hemolyse.

In het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek van **Hillmen et al.** (TRIUMPH) werden na een screening van 2 weken en een observatieperiode van 3 maanden 87 patiënten gerandomiseerd.<sup>5</sup> De belangrijkste *inclusiecriteria* waren een leeftijd van  $\geq 18$  jaar, tenminste 4 (erythrocyten-)transfusies gedurende het afgelopen jaar, paroxismale nachtelijke hemoglobininurie type III erythrocyten (= volledig GPI-AP deficiënt)  $\geq 10\%$ , aantal bloedplaatjes  $\geq 100.000/\text{microl}$ , lactaatdehydrogenase serumspiegel  $\geq 1,5$  maal de bovenste limiet van de normaalwaarde, en een stabiele instelling op voor deze ziekte noodzakelijke geneesmiddelen zoals ijzer, foliumzuur, coumarinederivaten, laag-moleculaire heparines, corticosteroiden, immunosuppressiva en erythropoetine. Alle patiënten werden vóór behandeling gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*. De belangrijkste *exclusiecriteria* waren complement deficiëntie, bacteriële infectie, meningococcon infectie in de anamnese en beenmergtransplantatie. De *interventie* was eculizumab of placebo (intraveneuze infusie); na een instelperiode van 4 weken 600 mg eenmaal per week, werd de behandeling vervolgd met 900 mg eenmaal per 2 weken (onderhoudsbehandeling). De *behandelduur* was 26 weken. De *analyse* was op basis van 'intention to treat' en een stratificatie vond plaats op grond van het aantal eenheden erythrocyten toegediend gedurende het jaar vóór de randomisatie. Er was gekozen voor twee *primaire eindpunten*: stabilisering van de hemoglobinespiegel en het aantal eenheden erythrocyten toegediend tijdens de behandelperiode. De resultaten zijn te vinden in tabel 1.

Tabel 1. Resultaten van het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek

Studie, duur	Geneesmiddel	N	primaire eindpunten	p-waarde
Hillmen et al. <sup>5</sup> , 26 weken			<i>Stabilisering hemoglobinespiegel (% patiënten)</i>	
	eculizumab	43	49	< 0,001 t.o.v. placebo
	placebo	44	0	
				<i>Het aantal benodigde eenheden erythrocyten tijdens behandeling (eenheden /patiënt); mediaan*</i>
eculizumab	43	0 [0-6]	< 0,001 t.o.v. placebo	
placebo	44	10 [6-16]		

\* baselinewaarden waren: 9,0 voor eculizumab en 8,5 voor placebo gedurende 26 weken vóór behandeling (mediaan)

De lactaatdehydrogenasespiegel was na 26 weken behandeling 239 eenheden/liter (E/l) voor eculizumab vs 2167 E/l voor placebo (mediaan;  $p < 0,001$ ). De spiegel zakte bij behandeling met eculizumab na 1-2 weken en bleef verder gedurende de behandelperiode nagenoeg constant; bij de patiënten op placebo bleef de spiegel nagenoeg constant op de uitgangswaarde. De AUC serumwaarde lactaatdehydrogenase was voor eculizumab 58.587 E/l vs 411.822 E/l voor placebo (mediaan;  $p < 0,001$ ). De serumwaarde vrij hemoglobine was 3,1 micromol/l vs 38,4 voor placebo (mediaan;  $p < 0,001$ ; normaalwaarde  $< 4$  micromol/l).

In dit onderzoek viel geen van de patiënten in de groep met eculizumab uit vanwege gebrek aan werkzaamheid; bij placebo waren dit 10 patiënten (23%). De uitgevallen patiënten bleven onder controle en werden meegenomen in de analyse.

In het open onderzoek van Brodsky et al. bij 97 patiënten met onderzoeksduur 52 weken werd eveneens een reductie van de intravasale hemolyse gezien (SHEPHERD).<sup>9</sup> Deze werd gemeten aan de hand van de AUC serumwaarde lactaatdehydrogenase (primair eindpunt). Deze daalde met 632.264 E/l (mediaan;  $p < 0,001$  ten opzichte van baseline). De lactaatdehydrogenasespiegel daalde ook in dit onderzoek na ongeveer 1 week tot bijna normale waarden. Bij voortgezet gebruik van eculizumab (52 weken) bleven deze waarden nagenoeg constant. De inclusiecriteria bij dit onderzoek waren wat ruimer. Andere criteria waren tenminste 1 (erythrocyten-)transfusie gedurende de afgelopen 2 jaar en aantal bloedplaatjes  $\geq 30.000/\text{microl}$ .

#### Discussie:

De daling van de AUC serumwaarde lactaatdehydrogenase van de twee fase III onderzoeken (TRIUMPH en SHEPHERD) komen ondanks verschillen in onderzoeksopzet in grote lijnen met elkaar overeen.

#### Conclusie:

Ecilizumab vermindert statistisch significant de intravasale hemolyse en de transfusiebehoefte bij patiënten met transfusie-afhankelijke paroxismale nachtelijke hemoglobinurie..

#### **4.b. Effectiviteit**

Er is nog geen onderzoek verricht naar het effect van ecilizumab op de vermindering van het optreden van nierfunctiestoornissen (door hemoglobinurie) of op de mortaliteit. Wel is gekeken naar het effect van ecilizumab op de tromboembolische episodes.

Alle patiënten die aan de fase 2 en 3 onderzoeken met goed gevolg hebben deelgenomen zijn geïncludeerd in een nieuw onderzoek (n = 195).<sup>3,8</sup> Het betreft een gecontroleerd, open vervolgonderzoek. Hierbij zijn het aantal tromboembolische episodes vóór behandeling vergeleken met die tijdens de behandeling. Onder de tromboembolische episodes worden vooral verstaan: thromboflebitis, diep veneuze trombose, acute perifere vaatocclusie, amputatie, instabiele angina pectoris, TIA, CVA, myocardinfarct, plotselinge hartdood, longembolie, trombose in vena portae hepatis, venae hepaticae (Budd-Chiari syndroom), renale venen of venae mesentericae. Behandeling met ecilizumab resulteerde in een reductie van tromboembolische episodes van 7,37/100 patiëntjaren vóór behandeling naar 1,07/100 patiëntjaren tijdens behandeling (p < 0,001). Dit is een absolute reductie van 6,3 tromboembolische episodes /100 patiëntjaren en relatieve reductie van 85%. Indien wordt gecorrigeerd voor verschil in observatieperiode vóór en tijdens behandeling per patiënt, dan is er een relatieve reductie van het aantal tromboembolische episodes over de hele onderzoekspopulatie van 92% (van totaal 39 naar 3; p < 0,001). Analyse van de subpopulatie die tevens antitrombotische therapie ontving laat zien dat gebruik van ecilizumab ook bij deze populatie leidt tot een reductie van tromboembolische episodes: van 10,6/100 patiëntjaren vóór behandeling naar 0,6/100 patiëntjaren tijdens behandeling (p < 0,001), dat wil zeggen een absolute reductie van 10 tromboembolische episodes /100 patiëntjaren en een relatieve reductie van 94%.

#### Discussie:

De uitkomsten ten aanzien van de tromboembolische episodes moeten geïnterpreteerd worden met de kanttekening dat een groot deel van de gegevens berust op open onderzoek en onderzoek waarbij vermindering van tromboembolische gebeurtenissen geen primair eindpunt was. De tromboembolische episodes zijn echter prospectief tijdens de primaire onderzoeken en het vervolgonderzoek nauwgezet onderzocht. De vermindering in tromboembolische episodes is verder voldoende groot en consistent om te kunnen stellen dat dat ecilizumab het risico van tromboembolische episodes vermindert.

#### Conclusie:

Ecilizumab vermindert het risico van tromboembolische episodes.

#### **4.c. Bijwerkingen**

Volgens de 1B-tekst komen zeer vaak (> 10%) voor: hoofdpijn, misselijkheid, diarree, duizeligheid, bovenste luchtweginfectie, koorts, rugpijn, gewrichtspijn, urineweginfectie. Vaak (1-10%) komen voor: buikpijn, braken, obstipatie, spierpijn, spierkramp, vermoeidheid, virale infecties zoals Herpes simplex, influenza-achtig beeld, luchtweginfectie, sinusitis, gastro-enteritis, hoesten, bloedneus, huiduitslag, jeuk, slapeloosheid.

Tijdens het placebogecontroleerde fase III onderzoek (TRIUMPH) kwamen de volgende bijwerkingen  $\geq$  5% vaker bij ecilizumab voor dan bij placebo: hoofdpijn (44% vs 27%), nasofaringitis (23% vs 18%), rugpijn (19% vs 9%), misselijkheid (16% vs 11) en moeheid (12% vs 2%).<sup>5</sup> Meestal was de hoofdpijn licht tot matig en verdween na de instelperiode van ecilizumab. Er was geen verschil tussen ecilizumab en placebo in incidentie van meer ernstige infecties of multiple infecties.<sup>3,5</sup> Het bijwerkingenprofiel tijdens het SHEPHERD-onderzoek (primair eindpunt) was in grote lijnen vergelijkbaar met dat van het TRIUMPH-onderzoek.

Er was geen uitval van patiënten door het optreden van bijwerkingen in het TRIUMPH- of SHEPHERD-onderzoek. Het EPAR meldt dat in klinische onderzoeken eenmaal een patiënt is uitgevallen en wel in verband met het optreden van het myelodysplastisch syndroom dat mogelijk gerelateerd is geweest aan het gebruik van ecilizumab.<sup>3</sup>

#### Discussie:

Er is een discrepantie tussen de gerapporteerde frequentie van het optreden van moeheid in het TRIUMPH-onderzoek en de uitkomsten van het FACIT-Fatigue instrument in datzelfde onderzoek (secundair eindpunt; zie onder 4.d.).

Conclusie:

De meest voorkomende bijwerkingen van eculizumab zijn hoofdpijn, rugpijn/myalgie, nasofaryngitis, misselijkheid, koorts en moeheid.

**4.d. Kwaliteit van leven**

Er is geen apart onderzoek verricht naar de invloed van eculizumab op de kwaliteit van leven (primair eindpunt).

Bij het placebogecontroleerde onderzoek van Hilmenn et al. waren scores van de FACIT-Fatigue instrument een secundair eindpunt.<sup>5</sup> Mogelijke scores zijn 0 tot en met 52, waarbij hogere scores minder moeheid betekenen. Een verschil van  $\geq 3$  punten wordt klinisch relevant geacht. Behandeling met eculizumab resulteerde in een stijging van de score met 6,4 punten en met placebo in een daling van 4,0 punten (verschil 10,4 punten). Eculizumab gaf daarmee een statistisch significante verbetering van moeheidsklachten ten opzichte van placebo ( $p < 0,001$ ). Exploratief waren ook scores bijgehouden van de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) met mogelijke scores 0 tot en met 100. Behandeling met eculizumab gaf een statistisch significante verbetering van de 'global health status', alle functionele schalen, de symptoomschalen van moeheid en pijn en enkele 'single items'. De gegevens van de kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30) dienen nog te worden bevestigd in een onderzoek met de kwaliteit van leven als primair eindpunt.

**4.e. Ervaring**

In de klinische onderzoeken van eculizumab bij PNH zijn 195 patiënten behandeld, waarvan enkele eculizumab gedurende 5 jaar hebben gebruikt. Er zijn nu ca. 500 patiënten onder behandeling sinds de registratie in Europa en Amerika.

Op dit moment zijn in de paroxismale nachtelijke hemoglobininurie safety database gegevens van 264 patiëntjaren beschikbaar.<sup>3</sup> Verder zijn er veiligheidsgegevens beschikbaar van 11 verkennende klinische onderzoeken van eculizumab bij andere indicaties (rheumatoïde artritis, psoriasis, systemische lupus erythematosus (SLE), idiopathische membraneuze glomerulopathie, dermatomyositis); het betreffen 716 patiënten en ruim 492 patiëntjaren.

Conclusie:

De ervaring met eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie is beperkt.

**4.f. Toepasbaarheid**

Naast contra-indicaties en klinisch belangrijke interacties is bij dit geneesmiddel vooral van belang of het kan worden toegepast bij kinderen en zwangerschap, omdat paroxismale nachtelijke hemoglobininurie ook bij kinderen voorkomt en zwangerschap de morbiditeit en mortaliteit bij PNH verhoogt (o.a. anemie en verhoging van het risico van trombose).<sup>1</sup> Tenminste de helft van de moeders ervaren schadelijke incidenten door paroxismale nachtelijke hemoglobininurie.

*Contra-indicaties*

Overgevoeligheid voor muizeneiwitten. Erfelijke complementdeficiëntie. Bestaande infectie met of niet gevaccineerd zijn tegen Neisseria meningitidis.

*Toepassing bij ouderen, kinderen en zwangerschap*

Er is nog geen onderzoek gedaan bij kinderen en adolescenten.

In de klinische onderzoeken zijn ouderen meegenomen (t/m een leeftijd van 85 jaar). Volgens de 1B-tekst zijn er geen aanwijzingen dat bij de behandeling van ouderen speciale voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen. Wel is van belang hierbij te bedenken dat eculizumab niet is onderzocht bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen.

Over het effect van eculizumab tijdens de zwangerschap zijn geen gegevens bij mens en dier bekend. Het is bekend dat humaan IgG de placenta passeert; eculizumab kan dus aanleiding geven tot remming van de terminale component bij de foetus. Volgens de 1B-tekst dient bij vruchtbare vrouwen adequate anticonceptie te worden ingesteld gedurende en tot 5 maanden na de behandeling.



### *Geneesmiddelinteracties*

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met eculizumab.

Tijdens de klinische onderzoeken zijn geen interacties waargenomen met geneesmiddelen die bij deze patiënten worden gebruikt zoals anticoagulantia, corticosteroiden, androgenen, immunosuppressiva en erythropoëetine.

### Conclusie:

Eculizumab kent relatief weinig contra-indicaties. Nader onderzoek en post-marketing gegevens zijn nodig om meer te weten te komen over de baten/risico verhouding bij kinderen en tijdens de zwangerschap.

### **4.g. Gebruiksgemak**

Na een titratieperiode van 4 weken wordt eenmaal per 14 dagen een infuus toegediend. Mogelijk kan dit in de toekomst in de thuissituatie plaatsvinden.

## **5. Overige overwegingen**

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

De fabrikant verwacht dat de apotheekinkoopprijs van 1 flacon (300 mg) €4.600,00 exclusief BTW zal bedragen. De kosten van de onderhoudsdosering komen dan per maand (4 weken) op €27.600,00 exclusief BTW.

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

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

Eculizumab geeft een verbetering voor patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. Het geeft een statistisch significante vermindering van de hemolyse en een sterke verbetering in vele aspecten van kwaliteit van leven. Er zijn geen onderzoeksgegevens over de mortaliteit voorhanden, maar er zijn voldoende aanwijzingen dat eculizumab de mortaliteit vermindert.

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

Er zijn aanwijzingen dat eculizumab een verbetering geeft in vele aspecten van de kwaliteit van leven. Dit dient te worden bevestigd in onderzoek met de kwaliteit van leven als primair eindpunt. Het is niet aangetoond dat eculizumab de mortaliteit vermindert; mogelijk dat vermindering van hemoglobinurie en van tromboembolische episodes uiteindelijk de mortaliteit doet afnemen.

## **7. CFH-advies**

Eculizumab vermindert de intravasale hemolyse, de transfusiebehoefte en het risico van tromboembolische episodes bij (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. Er zijn nog geen gegevens over de baten/risico verhouding van gebruik bij kinderen en tijdens de zwangerschap.

## **8. Literatuur**

<sup>1</sup>Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005; 106: 3699-3709

<sup>2</sup>Luzatto L, Gianfaldoni G. Recent advances in biological and clinical aspects of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Int J Hematol 2006; 84: 104-12

<sup>3</sup>EPAR Soliris, 2007. [www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm](http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm)

<sup>4</sup>Paquette RL, Yoshimura R, Veisheh C et al. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 1997; 96: 92-7

<sup>5</sup>Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-43 *Commentaar*: *N Engl J Med* 2006; 355: 2786-8

<sup>6</sup>Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350: 552-9

<sup>7</sup>Hill A, Hillmen P, Richards SJ et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106: 2559-65

<sup>8</sup>Hillmen P, Muus P, Dührsen U et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007; 110: 4123-8

<sup>9</sup>Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multicenter phase III study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Aangeboden voor publicatie in *Blood*. (prepublished online november 30, 2007, [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org)).

<sup>10</sup>Socié G, Mary J-Y, Gramont de A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria : long-term follow up and prognostic factors. *Lancet* 1996; 348: 573-77

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 februari 2008.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19/B van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## **Kostenprognose van opname van eculizumab (Soliris®) in de beleidsregel weesgeneesmiddelen.**

### **1. Inleiding**

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor eculizumab (Soliris®) voor de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel weesgeneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel 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 geneesmiddel 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

Eculizumab is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie. Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie is een zeldzame vorm van hemolytische anemie. Het is een aandoening die wordt gekenmerkt door een versterkte afbraak van de rode bloedcellen (hemolyse), waardoor bloedarmoede (anemie) ontstaat. Deze verstoring is verworven en niet erfelijk bepaald. Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie komt soms voor in combinatie met aplastische anemie: een vorm van bloedarmoede die ontstaat doordat het beenmerg geen rode bloedcellen kan aanmaken. Patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie lopen daarnaast een verhoogd risico op trombose.

De enige curatieve behandeling is stamceltransplantatie, waarvoor een strenge indicatiestelling is. Naast stamceltransplantatie bestaan er op dit moment geen behandelingen voor deze aandoening anders dan symptomatische (ondersteunende) therapie zoals ijzersuppletie, foliumzuur, erythropoëetine, corticosteroïden, anti thymocyten globuline kuren, immunosuppressiva, regelmatige RBC-transfusies.

### **2. Uitgangspunten**

#### *2.1 Indicatie*

De indicatie waarvoor de CFH een therapeutische waarde ziet luidt:

Bij de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobininurie heeft eculizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke patiënten.

#### *2.2 Aantal patiënten*

De Stichting Zeldzame Bloedziekten schat dat paroxismale nachtelijke hemoglobininurie voorkomt bij 1-10 per miljoen mensen<sup>1</sup>. De prevalentie van paroxismale nachtelijke hemoglobininurie wordt geschat op 13 per 1 miljoen mensen<sup>2</sup>. In Nederland komt dit neer op ongeveer 208 patiënten. De aanvrager geeft op basis van een Franse patiëntenregistratie aan dat ongeveer 40% van het aantal patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie daadwerkelijk is gediagnosticeerd. Ook wordt geschat dat 30-40% van de gediagnosticeerde patiënten daadwerkelijk met eculizumab worden behandeld. Er bestaan verschillende vormen van paroxismale nachtelijke hemoglobininurie waarbij de klassieke PNH het meest aangewezen lijkt voor behandeling met eculizumab. Echter, de symptomen (trombotische gebeurtenis) en de beperkingen van de patiënt (kwaliteit

van leven) kunnen ook bij de niet klassieke vorm van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie de doorslag geven. Daarnaast spelen ook overwegingen als de belasting voor de patiënt (toediening iedere 2 weken, reizen naar Nijmegen, reiskosten). De onzekerheid hieromtrent is groot en er is een goede kans dat het gebruik in de praktijk naar verloop van tijd hoger zal uitvallen. In tabel 1 staat het aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor behandeling met eculizumab.

*Tabel 1: Overzicht geprognoseerde patiëntenaantallen*

	2008	2009	2010
Populatie (mln)	16.3	16.3	16.4
Aantal PNH patiënten	212	212	213
Aantal gediagnosticeerde PNH patiënten	85	85	85
Met eculizumab behandelde patiënten (min-max)	25-34	25-34	26-34

### *2.3 Dosering en duur van de behandeling*

De behandeling met eculizumab wordt gestart met een vaste dosis van 600 mg per week gedurende de eerste vier weken. De vijfde week wordt 900 mg toegediend. Daarna volgt de onderhoudsbehandeling met 900 mg elke 2 weken ( $\pm$  2 dagen). Gezien de chroniciteit van de aandoening is het te verwachten dat patiënten de behandeling met eculizumab zullen blijven volgen.

### *2.4 Prijs van het geneesmiddel*

De apotheekinkoopprijs van eculizumab bedraagt € 4.600 per flacon. Elke injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg eculizumab (10 mg/ml). In de kostenprognose zal voor de jaarlijkse kosten worden uitgegaan van de onderhoudsbehandeling, hetgeen een lichte onderschatting van de kosten zal geven. De kosten van onderhoudsbehandeling bedragen op basis van 26 onderhoudsbehandelingen per patiënt per jaar € 358.800.

## **3. Kostenprognose**

Tussen 2008 en 2010 komen er ongeveer tussen de 25 en 34 patiënten voor behandeling met eculizumab in aanmerking. Onderhoudsbehandeling, eens per twee weken, kost circa € 358.000,- per patiënt per jaar. Gebruik van eculizumab kost tussen de circa 8,9 en 12,2 miljoen per jaar. De geprognoseerde kosten van eculizumab (Soliris®) voldoen hiermee aan het in de beleidsregel weesgeneesmiddelen gestelde kostencriterium van 5% van de kosten van geneesmiddelen per academisch ziekenhuis.

## **4. Referenties**

1. Stichting Zeldzame Bloedziekten. [www.bloedziekten.nl](http://www.bloedziekten.nl)
2. EPAR Soliris, 2007. [www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm](http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm)