

**EVALUATIE rapport dag 60****EVOLTRA 1mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
80 ml concentraat voor oplossing voor infusie 1 mg/ml**

intraveneuze

L01BB06  
clofarabine**registratie**Titul.: Bioenvision Ltd  
Delegation of Power : -reg.n<sup>o</sup>: EU/1/06/334/002  
reg. datum: 29/05/2006 (valid.: 29/05/2011)**Procedure:**

EU - central - compl.

-

**contract.**

BIOENVISION LTD, Stigterhof 27, 1391 JC ABCOUDE NEDERLAND

---

## 1. Identificatie van de specialiteit

---

1.1. volledige naam van de specialiteit

EVOLTRA 1mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

clofarabine, 1 mg/ml

1.3. galenische vorm

concentraat voor oplossing voor infusie

1.4. primaire verpakking

glazen flacon type I

1.5. totaal volume in de verkoopverpakking

80 ml concentraat voor oplossing voor infusie (4 vials 20 ml)

1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag

Specialiteit	Verpakking	Vergoedbaar	Vergoedingsvoorwaarden
EVOLTRA	3, 10, 20 vials	Nee	-

1.7. toedieningsweg

intraveneuze

1.8. ATC code

L01BB06

L01BB06 Nieuwe ATC code	Advies werkgroep « forfait »: buiten forfait
----------------------------	---

1.9. identiteit van de aanvrager

BIOENVISION LTD  
Stigterhof 27  
1391 JC ABCOUDE  
NEDERLAND

delegation of power: -

1.10. registratie

n° : EU/1/06/334/002

datum : 29/05/2006

uiterste geldigheidsdatum : 29/05/2011

statuut en gevolgde procedure :

EU - central - compl.

-

---

1.11. Wetenschappelijke bijsluiters (datum : 29/05/2006) :

**Indicaties:**

Behandeling van acute lymfoblastische leukemie (ALL) bij pediatrische patiënten met een recidief of die refractair zijn na minimaal al met twee eerdere regimes te zijn behandeld en waarbij van geen van de andere behandelopties mag worden verwacht dat deze in een blijvende reactie resulteert. De veiligheid en werkzaamheid is beoordeeld in onderzoek bij patiënten die bij de initiële diagnose  $\leq 21$  jaar oud waren.

**Dosering en wijze van toediening:**

De therapie moet worden gestart door een arts die ervaring heeft in de behandeling van patiënten met acute leukemie en deze moet ook toezicht houden op de behandeling.

Volwassenen (inclusief ouderen): er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid en werkzaamheid van clofarabine bij volwassen patiënten vast te stellen.

Pediatrische patiënten: de aanbevolen dosis is  $52 \text{ mg/m}^2$  lichaamsoppervlak en deze wordt op 5 opeenvolgende dagen via een intraveneuze infusie gedurende 2 uur per dag toegediend. Het lichaamsoppervlak moet voorafgaand aan het begin van elke cyclus aan de hand van de feitelijke lengte en het actuele gewicht van de patiënt worden berekend. De behandelcyclus moeten elke 2 tot 6 weken (vanaf de startdag van de vorige cyclus) worden herhaald nadat de normale hematopoëse (dat wil zeggen  $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$ ) is hersteld en de orgaanfunctie weer terug is op het niveau bij de uitgangssituatie. Bij patiënten die significante toxiciteiten ervaren, kan een dosisreductie van 25% gerechtvaardigd zijn (zie hieronder). Er is op dit moment nog slechts beperkte ervaring opgedaan met patiënten die meer dan 3 behandelcycli hebben ontvangen.

Bij de meerderheid van de patiënten die op clofarabine reageert, wordt na 1 of 2 behandelcycli een reactie bereikt. Daarom moeten de potentiële voordelen en risico's die samenhangen met een voortgezette behandeling bij patiënten die na 2 behandelcycli geen hematologische en/of klinische verbetering vertonen door de behandeld arts worden beoordeeld.

Kinderen (die < 20 kg wegen): een infusietijd van > 2 uur moet worden overwogen omdat daardoor de symptomen van angst en prikkelbaarheid kunnen verminderen en om een nodeloos hoge maximale concentratie van clofarabine te vermijden.

Kinderen (< 1 jaar): er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid van clofarabine bij baby's en kinderen jonger dan 1 jaar. Daarom moet een veilige en effectieve dosisaanbeveling voor patiënten (< 1 jaar) nog worden vastgesteld.

Patiënten met nierinsufficiëntie: er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met nierinsufficiëntie (serumcreatinine  $\geq 2 \times$  de bovenste grens van de normaalwaarden (ULN) voor de leeftijd) en clofarabine wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Daarom is het gebruik van clofarabine gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en moet met voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens bekend over de farmacokinetiek van clofarabine bij patiënten met een lagere creatinineklaring om bij deze patiënten een dosisreductie te adviseren. Deze beperkte gegevens duiden er echter wel op dat clofarabine zich bij patiënten met een verlaagde creatinineklaring kan ophopen.

Patiënten met een leverfunctiestoornis: er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis (serumbilirubine  $> 1,5 \times \text{ULN}$  plus AST en ALT  $> 5 \times \text{ULN}$ ) en de lever is een potentieel doelorgaan voor toxiciteit. Daarom is het gebruik van clofarabine gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Dosisreductie bij patiënten die hematologische toxiciteiten doormaken: als de ANC zich niet binnen 6 weken na aanvang van de behandelcyclus herstelt, moet een beenmergaspiraats-/biopsie worden uitgevoerd om te bepalen of er sprake is van een refractaire ziekte. Als persisterende leukemie niet duidelijk is, verdient het aanbeveling de dosis voor de volgende cyclus met 25% van de vorige dosis te verlagen na herstel van de ANC tot  $\geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$ . Indien patiënten gedurende meer dan 4 weken vanaf de aanvang van de laatste cyclus een ANC van  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  doormaken, verdient het aanbeveling dat de dosis van de volgende cyclus met 25% wordt gereduceerd.

Dosisreductie bij patiënten die niet-hematologische toxiciteiten doormaken:

Infecties: als een patiënt een klinisch significante infectie ontwikkelt, kan met behandeling met clofarabine worden gewacht totdat de infectie klinisch onder controle is. Op dat moment mag de behandeling met de volledige dosis weer worden hervat. In geval van een tweede klinisch significante infectie moet met behandeling met clofarabine

---

worden gewacht totdat de infectie klinisch onder controle is, waarna deze met een dosisreductie van 25% weer kan worden gestart.

*Niet-infectieuze voorvallen:* als een patiënt een of meer ernstige toxiciteiten doormaakt (US National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC) - Graad 3 toxiciteiten met uitzondering van misselijkheid en overgeven), moet de behandeling worden uitgesteld totdat de toxiciteiten zijn verdwenen en de parameters weer zijn teruggekeerd naar de uitgangssituatie of naar het punt waarop ze niet langer ernstig zijn en het mogelijke voordeel van een voortgezette behandeling met clofarabine groter is dan het risico van een dergelijke voortzetting. In dat geval wordt aanbevolen om clofarabine toe te dienen met een dosisreductie van 25%.

Indien de patiënt een tweede keer dezelfde ernstige toxiciteit doormaakt, moet de behandeling worden uitgesteld totdat de toxiciteit is genezen tot aan de parameters bij de uitgangssituatie of naar het punt waarop deze niet langer ernstig is en het mogelijke voordeel van een voortgezette behandeling met clofarabine groter is dan het risico van een dergelijke voortzetting. In dat geval wordt aanbevolen om clofarabine met een dosisreductie van nogmaals 25% toe te dienen.

Aan elke patiënt die voor de derde keer een ernstige toxiciteit doormaakt, die een ernstige toxiciteit doormaakt die niet binnen 14 dagen verdwijnt (zie hierboven voor uitsluitingen) of die een levensbedreigende of invaliderende toxiciteit (US NCI CTC Graad 4 toxiciteit) doormaakt, moet verdere behandeling met clofarabine worden ontzegd.

Wijze van toediening: Evoltra 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan toediening worden verdund. De aanbevolen dosis moet via een intraveneuze infusie worden toegediend, hoewel deze echter in doorlopend klinisch onderzoek is toegediend via een centraal-veneuze katheter. Evoltra mag niet worden gemixt met of gelijktijdig worden toegediend via dezelfde intraveneuze lijn als andere medicinale producten.

## 2. Voorstel voor terugbetaling en verantwoording, zoals door de aanvrager voorgesteld

### INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID

type specialiteit	Weesgeneesmiddel		
Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk IV, nieuwe § XXX0000 Code M: blanco G, C: niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : blanco		
Referentiet terugbetaling	Niet van toepassing	-	
Vergoedingscategorie en – groep	A - 24	VIII.1.2. antimetaboliëten	
basis van tegemoetkoming (EURO)	7351,73 (4 flacons)		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	7351,73 1845,19/flacon	7351,73
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	6700,00 1675/flacon	6700,00

### Hoofdstuk IV, nieuwe § XXX0000

De specialiteit komt slechts voor vergoeding in aanmerking als zij wordt voorgeschreven voor de behandeling van een patiënt met Acute Lymfoblastische Leukemie (ALL) bij pediatrische patiënten. Het middel wordt slechts voorgeschreven wanneer deze patiënten niet hebben gereageerd op tenminste twee andere behandelingen of de ziekte hierna opnieuw krijgen (recidiveren) en verwacht wordt dat geen enkele andere behandeling meer werkt.

Op basis van een gemotiveerd verslag van de behandelende geneesheer, bezorgt de adviserend geneesheer aan de rechthebbende het getuigschrift waarvan het model is vastgelegd in punt b van bijlage III bij het koninklijk besluit van 21.12.2001 en waarvan de geldigheidsduur tot maximum 6 maanden is beperkt.

De toestemming voor vergoeding kan met een gemotiveerd verzoek van de geneesheer met nieuwe periodes van 6 maanden worden verlengd.

---

### 3. Evaluatie

---

Het gaat om een aanvraag tot inschrijving op de lijst van vergoedbare producten van Evoltra® (clofaribine) voor behandeling van acute lymfoblasten leukemie (ALL) bij kinderen met een recidief of met refractaire ziekte na minstens twee lijnen chemotherapie en bij wie met een ander therapeutisch alternatief geen duurzame respons wordt verwacht. Het gaat hier om een weesgeneesmiddel. Evoltra is door EMEA erkend als weesgeneesmiddel. Het is een tweede indiening. De eerste aanvraag kreeg een negatief advies van de CTG. Hierbij dient vermeld dat de toenmalige gevolmachtigde van het bedrijf toen veel te laat op de vragen van de CTG had geantwoord.

#### 3.1 Toepassingsgebied

##### 3.1.1. Toelichting over de ziekte (ref 2, 11)

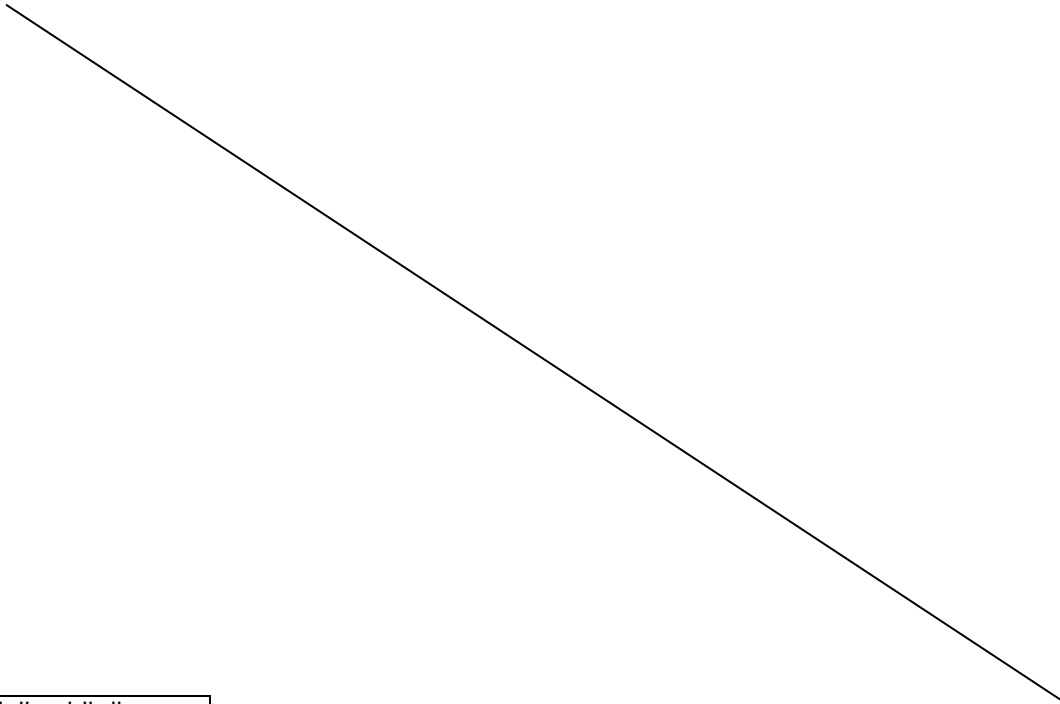
Acute leukemie is de meest frequente maligniteit bij kinderen. In 75-80 % van de gevallen gaat het om een acute lymfoblasten leukemie.

De prognose is gerelateerd aan een aantal factoren):



---

Over verloop van de jaren is de prognose van kinderen met acute lymphoblasten leukemie geleidelijk verbeterd. (ref 4)



#### Behandeling bij diagnose

De behandeling bij diagnose bestaat uit een remissie inductiebehandeling gevolgd door een intensificatie/consolidatiebehandeling en een onderhoudsbehandeling.

Tijdens de remissie inductiebehandeling worden gewoonlijk een corticosteroïed en vincristine gecombineerd met een anthracycline en/of asparaginase.

Schema's die vaak worden toegediend tijdens de intensificatiefase zijn hoge dosis methotrexaat + mercaptopurine, hoge dosis asparaginase gedurende een langere periode, en/of een herhaling van de inductiebehandeling. Beenmergtransplantatie wordt meestal voorbehouden voor patiënten met slechte prognostische kenmerken.

De onderhoudsbehandeling bestaat vaak uit methotrexaat en methotrexaat, meestal gedurende 2 jaar of zelfs langer.

Daarnaast wordt een centraal zenuwstelsel profylaxe gegeven die kan bestaan uit intrathecale toediening van methotrexaat, cytarabine en/of steroïden, hoge dosis systemisch toegediend methotrexaat of craniale bestraling

### **3.1.2. Epidemiologische gegevens**

In Vlaanderen wordt jaarlijks de diagnose van acute lymfoblasten leukemie gesteld bij ongeveer 30 personen jonger dan 20 jaar. Voor België komt dit neer op ongeveer 50 patiënten. Ongeveer twintig procent van deze patiënten recidiveren na de thans klassiek gebruikte eerste lijnsbehandelingen. Voor België komt dit dus neer op een doelpopulatie van ongeveer **10 patiënten per jaar**.

### **3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften**

Er is geen standaard behandeling en ook geen goede behandeling voor patiënten die voor de tweede maal recidiveren. Combinaties die worden gebruikt zijn

- vincristine, prednisone en L-Asparaginase
- ifosfamide en etoposide
- hoge dosis cytarabine en L-Asparaginase
- topotecan, vinorelbine, thiotepa, dexamethasone en gemcitabine
- idarubicine en cytarabine

---

al dan niet gecombineerd met beenmergtransplantatie.  
Er is wel degelijk nood aan een behandeling voor deze patiëntjes.

### **3.2. Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze**

Werkingsmechanisme: clofarabine is een purinenucleoside-antimetaboliet met antitumoractiviteit.

Er wordt aangenomen dat deze het gevolg is van 3 mechanismen:

- Inhibitie van DNA polymerase- $\alpha$  resulterend in beëindiging van de DNA-ketenverlenging en/of DNA-synthese/reparatie.
- Inhibitie van ribonucleotidereductase met reductie van cellulaire desoxynucleotidtrifosfaat-pools (dNTP-pools).
- Verstoring van de mitochondriale membraanintegriteit.

ATC-code: L01BB06

Dosis: De aanbevolen dosis is 52 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen. De toediening gebeurt via een intraveneuze infusie over 2 uur. De behandelcyclus moeten elke 2 tot 6 weken (vanaf de startdag van de vorige cyclus) worden herhaald nadat de normale hematopoïëse (dat wil zeggen ANC  $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ) is hersteld en de orgaanfunctie weer terug is op het niveau bij de uitgangssituatie. Bij patiënten bij wie significante toxiciteit is opgetreden, kan een dosisreductie van 25% gerechtvaardigd zijn. Er is op dit moment nog slechts beperkte ervaring opgedaan met patiënten die meer dan 3 behandelcycli hebben.

### **3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit**

#### **3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies**

##### **3.3.1.1. Werkzaamheid**

- **kritische analyse (aard, type, kwaliteit) van de studies waarop de werkzaamheid is gebaseerd**

De registratie van Evoltra is gebaseerd op de resultaten van een niet gerandomiseerde open label fase II studie. De resultaten werden gepubliceerd door **Jeha** in J Clin Oncol.(ref 6)

- **Bestudeerde populatie en doelgroep**

In de genoemde fase II studie waarop het dossier berust werden patiënten bestudeerd met refractaire ziekte of met een recidief na minstens twee voorafgaande behandelingen. 38 % van de patiënten kregen voorafgaandelijk twee behandelingen, 36 % van de patiënten kregen voorafgaandelijk drie behandelingen. De overige patiënten kregen eerder al vier behandelingen of meer.

- **Weerhouden werkzaamheidscriteria**

Het primaire eindpunt was het bereiken van respons.

Secundaire eindpunten waren duur van de respons, overleving, toxiciteit en veiligheid.

- **Samenvatting van de Jeha studie**

Fase II open label, multicenter studie

61 patiënten met recidief van of refractaire ALL

Karakteristieken van de patiënten

Mediane leeftijd (range) 12 (1-20)

Aantal voorafgaande behandelingen

	Aantal patiënten	percentage patiënten refractair aan deze behandeling
1	0	
2	23	35
3	22	55
4	13	85
5	1	100
6	2	100
Aantal voorafgaande transplantaties		
1	15	25
2	3	

Resultaten	aantal patiënten	%
Complete respons	7	12
Complete respons zonder volledig herstel van de bloedplaatjes (CRp)	5	8
Partiële respons	6	10

Duur van de respons in weken (range)

CR	29 (1-48)
CRp	29 (5-29)
PR	5 (1-8)

Mediane overleving in weken (range)

Alle patiënten	13 (1-89)
CR	niet bereikt (8-70)
CRp	54 (9-89)
PR	30 (7-47)

Beste respons bij refractaire patiënten (35)

CR	4/35 (11 %)
CRp	2/35 (6 %)
PR	3 (9 %)

Aantal patiënten die na Evoltra een beenmergtransplantatie konden ondergaan

CR	2
CRp	2
PR	3
Andere	2

Volgende tabel geeft de karakteristieken van de patiënten bij wie een respons werd bekomen.

De grafiek geeft de overleving van

1. alle patiënten
2. de patiënten bij wie een CR of CRp werd bekomen
3. de patiënten bij wie een CR, CRp of PR werd bekomen

---

Besluit:

Evoltra is in staat remissies te induceren bij kinderen en adolescenten met acute lymfoblasten leukemie waarbij de ziekte refractair is aan of gerecidiveerd is na multipale voorafgaande behandelingen. De kans op respons is 30 %. De mediane duur van de CR of CRp was 29 weken. De mediane responsduur voor alle patiënten die een CR, CRp of PR hadden was 9,7 weken. De respons was voldoende duurzaam omdat bij 7 van de 18 patiënten een beenmergtransplantatie zou kunnen gebeuren. De mediane duur van de CR bij de patiënten die geen beenmergtransplantatie kregen was 6 weken.

**- comparator(en) en rechtvaardiging van de keuze en de gebruikte doseringen (in functie van de Belgische situatie)**

Er is geen standaard behandeling voor patiënten die voor de tweede maal recidiveren. Combinaties die worden gebruikt zijn vincristine, prednisone en L-Asparaginase, ifosfamide en etoposide, hoge dosis cytarabine en L-Asparaginase, topotecan, vinorelbine, thiotepa, dexamethasone en gemcitabine, idarubicine en cytarabine al dan niet gecombineerd met beenmergtransplantatie.

Resultaten van andere behandelingen bij patiënten met recidief ALL

Ter vergelijking geven we hier de resultaten van een grote retrospectieve studie betreffende 505 kinderen met een recidief van acute lymfoblasten leucemie behandeld tussen 1972 en 1998 in het Great Ormond Street Hospital London (ref 9).

De populatie die het dichtst aanleunt bij de patiëntengroep van de studie van Jeha zijn de patiënten die zich in een **derde remissie** bevinden (dus na 2 recidieven).

Uit de figuur blijkt dat ongeveer 43 % (103/235) van de patiënten zeer vroegtijdig recidiveren. Achttien van de 235 patiënten in derde remissie waren in leven op het ogenblik van rapportering in 2003.

Gayon (ref 10) vat de resultaten samen van de resultaten bij refractaire ziekte of bij een **tweede en volgend recidief** met uiteenlopende schema's.

---

De kans op complete respons schommelt dus rond de 40 %.

### 3.3.1.2. Bijwerkingen

#### - Voornaamste bijwerkingen van de specialiteit

##### **Graad 3 en 4 bijwerkingen in de fase II studie (%) (ref 6)**

Febriële neutropenie	49
Anorexie	20
Hypotensie	18
Nausea	16
Koorts	15
Neutropenie	15
Epistaxis	13
Diarree	13
Sepsis	13
Hallucinaties	13
Bacteremie	13
Respiratoire distress	12
Hepatomegalie	12
Dermatitis	12
Petechiën	12
Stafylococce infectie	10
Pneumonie	10
Hypertensie	10
Pleurauitstorting	10

Tabel van de bijwerkingen zoals vermeld in de samenvatting van de product kenmerken (ref 5)

<b>Bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze zijn gerelateerd aan de behandeling met clofarabine die zijn gemeld met frequenties van <math>\geq 1/100</math> (d.w.z. bij <math>&gt; 1/132</math> patiënten) in klinisch onderzoek</b> <i>(zeer vaak = <math>\geq 1/10</math>; vaak = <math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>)</i>	
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak:</i> septische shock*, sepsis, bacteriëmie, longontsteking, herpes zoster, herpes simplex, infectie van een implantaat, orale candidiasis
Neoplasma, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)	<i>Vaak:</i> tumorlyssyndroom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> febriële neutropenie <i>Vaak:</i> neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Vaak:</i> overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Vaak:</i> dehydratie, anorexie, verminderde eetlust, gewichtsverlies
Psychische stoornissen	<i>Zeer vaak:</i> angst <i>Vaak:</i> agitatie, prikkelbaarheid, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> hoofdpijn <i>Vaak:</i> perifere neuropathie, paresthesie, slaperigheid, duizeligheid, tremor
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Vaak:</i> gehoorstoornissen
Hartaandoeningen	<i>Vaak:</i> pericardexsudaat*, tachycardie*
Bloedvataandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> blozen* <i>Vaak:</i> hypotensie*, hematoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak:</i> capillaire-lek-syndroom*, tachypneu, epistaxis, dyspneu, hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> braken, diarree, misselijkheid <i>Vaak:</i> hematemes, mondbloeding, buikpijn, pijn in de bovenbuik, gingivale bloeding, mondzweten, proctalgie, stomatitis
Lever- en galaandoeningen	<i>Vaak:</i> geelzucht, hyperbilirubinemie*, stijgingen in de waarden van alanine- (ALT)* en aspartaat- (AST)* aminotransferase
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> dermatitis, pruritus <i>Vaak:</i> exfoliatieve dermatitis, petechiae, contusie, palmoplantaire erythrodysesthesie, gegeneraliseerde huiduitslag, erytheem, jeukende huiduitslag, alopecia, maculo-papulaire uitslag, huidaandoening, gelokaliseerde exfoliatie, erythemateuze huiduitslag, hyperpigmentatie van de huid, verhoogde transpiratie, droge huid
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<i>Vaak:</i> pijn aan de borstwand, botpijn, nek- en rugpijn, pijn in de ledematen, myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Vaak:</i> hematurie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak:</i> pyrexie, ontsteking van de mucosa, vermoeidheid <i>Vaak:</i> multi-orgaanfalen, pijn, rillingen, oedeem, perifeer oedeem, wijzigingen in de mentale toestand, het heet hebben, zich abnormaal voelen

**- Voorspelbare geneesmiddeleninteracties bij het praktisch gebruik van de specialiteit**

Er zijn tot op heden geen formele interactiestudies uitgevoerd met clofarabine. Er zijn echter geen klinisch significante interacties met andere geneesmiddelen of laboratoriumtests bekend.

Clofarabine wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en de lever is een potentieel doelorgaan voor toxiciteit. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met niertoxiciteit en die via tubulaire secretie worden geëlimineerd met name gedurende de vijfdaagse toedieningsperiode van clofarabine worden vermeden. Daarnaast moet daar waar mogelijk het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met levertoxiciteit worden vermeden. Patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de bloeddruk of de hartfunctie beïnvloeden, moeten tijdens de behandeling met clofarabine zorgvuldig worden bewaakt

### 3.3.1.3. Toepasbaarheid

- **Gebruiksbeperkingen van de specialiteit (contra-indicaties, interacties, bijzondere voorzorgen, etc.)**

#### Gebruiksbeperkingen

- er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid en werkzaamheid van clofarabine bij volwassen patiënten vast te stellen.
- er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid van clofarabine bij baby's en kinderen jonger dan 1 jaar. Daarom moet een veilige en effectieve dosisaanbeveling voor patiënten (< 1 jaar) nog worden vastgesteld.
- Patiënten met nierinsufficiëntie: er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met nierinsufficiëntie

#### Contra-indicaties:

- Overgevoeligheid voor clofarabine of voor één van de hulpstoffen
- Voorafgaand aan, tijdens en na behandeling met Evoltra moet het geven van borstvoeding worden gestaakt
- Er zijn geen gegevens over het gebruik van clofarabine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit inclusief teratogeniciteit gebleken. Clofarabine veroorzaakt mogelijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Daarom mag Evoltra niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

#### Voorzorgen

- Vruchtbare vrouwen en seksueel actieve mannen moeten tijdens de behandeling effectieve contraceptie gebruiken
- Omdat het effect van behandeling met clofarabine op de menselijke fertiliteit niet bekend is, moet de planning van de voortplanting daar waar nodig met de patiënt worden besproken.

### 3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

- **Praktische gebruikscondities van de specialiteit**

Evoltra wordt op 5 opeenvolgende dagen via een intraveneuze infusie gedurende 2 uur per dag toegediend. De behandelcyclus wordt na 2 tot 6 weken herhaald (vanaf de startdag van de vorige cyclus) worden herhaald nadat de normale hematopoïese (dat wil zeggen  $ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$ ) is hersteld en de orgaanfunctie weer terug is op het niveau bij de uitgangssituatie.

### 3.3.1.5. Graad van evidentie van de klinische studies

3B: niet gerandomiseerde fase 2 studie.

### 3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

Gegevens in verband met het gebruik in de dagelijkse praktijk zijn schaars: in Frankrijk worden momenteel 8 patiënten behandeld, in Spanje 5.

Er is momenteel geen ervaring in België met Evoltra.

### 3.4. Methodologische analyse van de farmaco-economische gegevens (weesgeneesmiddel)

**Gezien het gaat om een weesgeneesmiddel is er in het dossier geen farmaco-economisch luik.**

De aanvrager heeft wel een ICER berekend bij submitatie bij het Scottish Medicines Consortium. De ICER per gewonnen levensjaar werd geschat op 23.514 £ bij vergelijking met Best Supportive Care. Hierbij werd er wel vanuit gegaan dat de patiënten die na 1 jaar nog in leven waren een normale levensverwachting hebben (ttz nog 67 jaar leven). Dit is een zéér optimistische estimatie (ref 7).

In de studie van Jeha kregen de patiënten gemiddeld 1,8 cycli. Het gemiddelde lichaamsoppervlak bij kinderen is 1,2 m<sup>2</sup>. Voor elke toediening van 52 mg/m<sup>2</sup> is dus 63 mg Evoltra nodig wat neerkomt op 4 flacons. Voor één cyclus zijn dus 20 flacons nodig. Per kind zijn er dus gemiddeld 36 flacons nodig. De af fabrieksprijs toegekend door Economisch Zaken is 1675 €. De kostprijs aan Evoltra bedraagt dus gemiddeld **63918 €** per behandeld kind wanneer we ervan uitgaan dat de toediening gebeurt tijdens een hospitalisatie.

### 3.5. Budgettaire impact

#### - Kostenberekening zoals voorgesteld door de firma

De aanvrager heeft geen berekening gemaakt van de budgettaire impact.

Per jaar komen in België ongeveer tien patiënten in aanmerking voor behandeling met Evoltra. De kostprijs aan Evoltra alleen per behandeld kind bedraagt gemiddeld **63.918 €**. Hier dienen uiteraard nog andere kosten te worden bijgevoegd zoals groeifactoren, behandeling van bijwerkingen enz.

Anderzijds is het ook zo dat deze patiëntjes vaak andere behandelingen zouden krijgen (zowel actieve antitumorale behandelingen als supportieve zorgen) die ook kosten genereren.

Voor 10 kinderen gaat het dus om **639.180 €** aan Evoltra alleen.

### 4. Algemene conclusie

#### - Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2) Werkzaamheid/Doeltreffendheid

Evoltra is in staat **remissies te induceren** bij kinderen en adolescenten met acute lymfoblasten leukemie waarbij de ziekte refractair is aan of gerecidiveerd is na multiële voorafgaande behandelingen. De kans op respons is 30 %. De mediane duur van de CR of CRp was 29 weken. De mediane responsduur voor alle patiënten die een CR, CRp of PR hadden was 9,7 weken. De respons was voldoende duurzaam opdat bij 7 van de 18 patiënten een beenmergtransplantatie zou kunnen gebeuren. De mediane duur van de CR bij de patiënten die geen beenmergtransplantatie kregen was 6 weken.

#### Bijwerkingen

#### Volgende graad 3 en 4 bijwerkingen werden astgesteld in de fase II studie waarop de registratie berust (%)

Febriële neutropenie	49
Anorexie	20
Hypotensie	18
Nausea	16
Koorts	15
Neutropenie	15
Epistaxis	13
Diarree	13
Sepsis	13
Hallucinaties	13
Bacteremie	13
Respiratoire distress	12
Hepatomegalie	12
Dermatitis	12
Petechiën	12
Stafylococce infectie	10
Pneumonie	10
Hypertensie	10
Pleurauitstorting	10

#### Gebruiksvriendelijkheid

---

Evoltra wordt op 5 opeenvolgende dagen via een intraveneuze infusie gedurende 2 uur per dag toegediend. De behandelcyclus wordt na 2 tot 6 weken herhaald (vanaf de startdag van de vorige cyclus) worden herhaald nadat de normale hematopoïese (dat wil zeggen ANC  $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ) is hersteld en de orgaanfunctie weer terug is op het niveau bij de uitgangssituatie.

#### - **Therapeutische meerwaarde versus alternatieven**

Er is geen standaard behandeling voor patiënten die voor de tweede maal recidiveren. Combinaties die worden gebruikt zijn vincristine, prednisone en L-Asparaginase, ifosfamide en etoposide, hoge dosis cytarabine en L-Asparaginase, topotecan, vinorelbine, thiotepa, dexamethasone en gemcitabine, idarubicine en cytarabine al dan niet gecombineerd met beenmergtransplantatie.

#### - **Farmaco-economie**

**Gezien het gaat om een weesgeneesmiddel is er in het dossier geen farmaco-economisch luik.**

De aanvrager heeft wel een ICER berekend bij submittie bij het Scottish Medicines Consortium. De ICER per gewonnen levensjaar werd geschat op 23.514 £ bij vergelijking met Best Supportive Care.

Op basis van het gemiddeld aantal toegediende cycli in de pivotale studie van Jeha bedraagt de kostprijs voor de behandeling van één kind gemiddeld **63918 €** aan Evoltra®.

#### - **Budget**

Per jaar komen in België **ongeveer tien patiënten** in aanmerking voor behandeling met Evoltra. De kostprijs aan Evoltra alleen per behandeld kind bedraagt gemiddeld **63.918 €**. Hier dienen uiteraard nog andere kosten te worden bijgevoegd zoals groeifactoren, behandeling van bijwerkingen enz. Anderzijds is het ook zo dat deze patiëntjes vaak andere behandelingen zouden krijgen (zowel actieve antitumorale behandelingen als supportieve zorgen) die ook kosten genereren.

Voor 10 kinderen gaat het dus om **639.180 €** aan Evoltra alleen.

---

## 5. Referenties waarop de evaluatie steunt

\* Referenties met een asterisk komen niet van de aanvragende firma

## 6. Vragen aan de firma (facultatief)

1. [www.tegenkanker.be/detail.asp?id=388](http://www.tegenkanker.be/detail.asp?id=388)
2. Anonymous. Stat bite: U.S. incidence of childhood Hodgkin lymphoma by age group, 1975-2002. J Natl Cancer Inst. 2006, 98: 7.
3. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004: 118-45.
4. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006, 354: 166-178.
5. [www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/evoltra/evoltra.htm](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/evoltra/evoltra.htm)
6. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI. et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2006, 20: 1917-1923.
7. [www.scottishmedicines.org.uk/smc/AdvicePage\\_DisplT.jsp?pFetchParagraphs=DrugNoTextF,DrugNameTextF,Manufacturer\\_TextF,DateAdviceIssued\\_TextF,DocType\\_TextF,SubmissionType\\_TextF,Induction\\_TextF&pSearchBy=content-all\\_50\\_%20&p\\_service=Content.show&pContentID=5115&pStatus=Published&pMode2=null&pGetContentLength=250&pType=Pages&pSelectionSaveService=&pSelectedContentIDs=&pVersion=Live&pField1=&pField0=&pSearchBeneathFolder=1800&pOtherFields=DocType\\_TextF<%20>,SubmissionType\\_TextF<%20>&p\\_applic=CCC&pOtherFieldTypes=CATCODE2,CATCODE21&pText=evoltra&](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/AdvicePage_DisplT.jsp?pFetchParagraphs=DrugNoTextF,DrugNameTextF,Manufacturer_TextF,DateAdviceIssued_TextF,DocType_TextF,SubmissionType_TextF,Induction_TextF&pSearchBy=content-all_50_%20&p_service=Content.show&pContentID=5115&pStatus=Published&pMode2=null&pGetContentLength=250&pType=Pages&pSelectionSaveService=&pSelectedContentIDs=&pVersion=Live&pField1=&pField0=&pSearchBeneathFolder=1800&pOtherFields=DocType_TextF<%20>,SubmissionType_TextF<%20>&p_applic=CCC&pOtherFieldTypes=CATCODE2,CATCODE21&pText=evoltra&)
8. [www.has-sante.fr/portail/display.jsp?searchInFiles=true&catName=true&text=evoltra&portlet=c\\_39085&replaceFileDoc=true&id=c\\_6737&id=j\\_5](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?searchInFiles=true&catName=true&text=evoltra&portlet=c_39085&replaceFileDoc=true&id=c_6737&id=j_5)
9. Chessels JM, Veys P, Kempinski H et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2003, 123: 396-405.
10. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. Br J Haematol 2005, 131: 579-587.
11. [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/healthprofessional/](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/healthprofessional/)
12. [www.clinonc.com/content/default.cfm](http://www.clinonc.com/content/default.cfm)

Dit rapport werd opgesteld rekeninghoudend met de Interne Kwaliteitsprocedure; een tweede lezing door een onafhankelijke interne deskundige was van toepassing voor dit rapport.