

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
12 november 2012

Uw kenmerk
Farma-3140541

Datum
13 juni 2013

Ons kenmerk
ZA/2013058480

Behandeld door
C. Streuper/P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 86 70

Onderwerp
GVS beoordeling ruxolitinib (Jakavi®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 november 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel ruxolitinib (Jakavi®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De inhoudelijke beoordeling is begonnen door de toenmalige Commissie Farmaceutische Hulp en afgerond door de Wetenschappelijke adviesraad (WAR) van het CVZ. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van het oordeel van de WAR en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van ruxolitinib (Jakavi®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel ruxolitinib niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en ruxolitinib (Jakavi®) niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Achtergrond

Het weesgeneesmiddel ruxolitinib/Jakavi® is geregistreerd voor de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primair myelofibrose (ook chronische idiopathische myelofibrose genoemd), post-polycythaemia vera-myelofibrose of post-essentiële trombocytomie-myelofibrose. Jakavi® is verkrijgbaar in drie tabletsterkten: tablet met 5 mg, 15 mg en 20 mg werkzame stof. De dosering is afhankelijk van de hoeveelheid bloedplaatjes van de patiënt en ligt tussen 5 en 20 mg tweemaal per dag.

Bij aanvang van de beoordeling heeft de registratiehouder een verzoek ingediend voor vrijstelling van het indienen van een farmaco-economisch dossier. Gezien de hoge te verwachten kosten acht het CVZ een farmaco-economische evaluatie wel aangewezen en heeft het vrijstellingsverzoek daarom afgewezen. Een kopie van deze afwijzingsbrief met de motivering van de weigering is bijgesloten.

Uitkomsten beoordeling

GVS clusterindeling

Ondanks het feit dat ruxolitinib als een weesgeneesmiddel is geregistreerd door de EMA, is ruxolitinib niet het enige middel op de Nederlandse markt dat bij de behandeling van myelofibrose kan worden ingezet. Busulfan oraal (Myleran®) is ook voor deze toepassing geregistreerd (nationale procedure via het CBG) en opgenomen in het GVS. Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt de vergelijking met busulfan oraal (Myleran®) daarom in aanmerking.

Vanwege een verschil in het indicatiegebied en klinisch relevante verschillen in eigenschappen is ruxolitinib niet onderling vervangbaar met busulfan oraal. Een plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering is daarom niet aan de orde.

Farmacotherapeutische waardebeoordeling

De WAR is tot de conclusie gekomen dat ruxolitinib een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo of best beschikbare medicamenteuze therapie (BAT) bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten primaire myelofibrose, secundaire myelofibrose na polycythaemia vera, of secundaire myelofibrose na essentiële trombocytemie met intermediair-2 en hoogrisico (IPSS ≥ 2).

Opgemerkt dient te worden dat het hier niet gaat om de behandeling van de ziekte zelf (myelofibrose), maar om het verlichten van symptomen (met name miltvergroting). De toepassing van ruxolitinib bij de therapeutische indicatie "behandeling van myelofibrose" is door de CHMP van de EMA ook afgewezen.

Een behandeling met ruxolitinib bij de voornoemde patiëntengroep leidde in de klinische studies tot een verkleining van de vergrote milt met ten minste 35%, een verbetering in de MFSAF symptomenscore en een verbetering in de kwaliteit van leven. Bestaande anemie en trombocytopenie verbeteren echter niet. De vraag of er een overlevingsvoordeel is, is op dit moment nog niet betrouwbaar te beantwoorden.

De belangrijkste bijwerking van ruxolitinib is cytopenie (met name trombocytopenie en anemie). Deze ongunstige effecten zijn gelieerd aan het werkingsmechanisme van het middel en zijn in het algemeen beheersbaar via transfusies en/of verlaging van de dosis. Het ontbreken van een gunstig effect op de bestaande cytopenie, maar wel de kans hebben op het verergeren van de anemie en trombocytopenie is een klinisch relevante beperking van ruxolitinib. Bij de behandeling van een hematologische aandoening is het bloedbeeld immers leidend.

Kostenconsequentieraming (KCR)

De WAR acht de schatting die de registratiehouder maakte met betrekking tot de te behandelen patiëntenaantallen, uitgaand van het beschikbaar komen van een mogelijke effectieve behandelingsoptie voor deze indicatie, te conservatief. Dit lijkt op een onderschatting. Daarom is in de berekening van de KCR ook een berekening meegenomen die, volgens de WAR, meer realistisch is.

Wanneer van de circa 1000 Nederlandse patiënten per jaar er 125 (schatting fabrikant) tot 295 (schatting WAR) behandeld zullen worden met ruxolitinib, tegen kosten van naar schatting €49.640 per patiënt per jaar, zal opname van Jakavi® op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €6,2 - €14,6 miljoen in het derde jaar na opname.

Farmaco-economische (FE) evaluatie

De aanvrager rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (ICER) van €79.239 per QALY ten opzichte van BAT. Op basis van het FE-rapport is de WAR tot de conclusie gekomen dat de kosteneffectiviteit van ruxolitinib bij de behandeling van myelofibrose onvoldoende onderbouwd is.

Belangrijkste kritiekpunten bij de analyse zijn:

- Het gebruiken van een relatieve uitkomstmaat, zoals in dit geval 35% verkleining van de milt, zorgt in Markov modellen voor problemen; zeker als er ook sprake is van een grote spreiding in de uitkomstmaat zoals in de COMFORT-2 studie (gemeten

miltvolume: 451-7766 cm³). Een responder kan in dit geval nog steeds een klinisch relevante vergroting van de milt hebben en krijgt daardoor in het model onterecht minder kosten en meer utiliteit toegewezen. Een gezondheidstoestand gebaseerd op een relatieve uitkomstmaat bij een heterogene populatie kan resulteren in een niet homogene Markov gezondheidstoestand waardoor het model niet valide is.

- De onderbouwing van mogelijke overlevingsverschillen is problematisch. Er is op basis van de resultaten uit fase 3 studies onvoldoende duidelijkheid over overlevingswinst voor ruxolitinib t.o.v. BAT. Voor de bepaling van de overlevingsverschillen in de modellering zijn in plaats daarvan data uit een fase 1/2 studie van onvoldoende kwaliteit gebruikt.
- De utiliteiten gebruikt in het model zijn onvoldoende onderbouwd.

Op basis van het bovenstaande concludeert het CVZ dat ruxolitinib (Jakavi®) niet voldoet aan de criteria voor opname in het GVS. Het CVZ adviseert u dan ook om ruxolitinib niet op te nemen in bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- GVS rapport 13-08 ruxolitinib (Jakavi®)
- Farmacotherapeutisch rapport ruxolitinib (Jakavi®)
- Farmaco-economisch rapport ruxolitinib (Jakavi®)
- Kostenconsequentieraming ruxolitinib (Jakavi®)
- Afwijzingsbrief vrijstellingsverzoek FE-onderzoek ruxolitinib

Rapport

GVS-rapport 13-08 ruxolitinib (Jakavi®)

Op 13 juni 2013 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

Uitgave	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
Volgnummer	2012132544
Afdeling	Zorg Advies
Auteur	
Doorkiesnummer	Tel. (020) 797 88 50
Bestellingen	CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

Pagina

	Samenvatting
2	0. Ruxolitinib (Jakavi®)
2	1. Inleiding
2	1.a. Voorstel fabrikant
2	2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
3	2.a. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	3. Therapeutische waarde bepaling
4	3.a. Beoordeling therapeutische waarde bepaling
5	3.b. Conclusie therapeutische waarde
5	4. <i>Beoordeling doelmatigheid</i>
5	4.a. Beoordeling doelmatigheid
6	4.b. Conclusie beoordeling doelmatigheid
6	5. <i>Kostenconsequentieraming</i>
6	5.a. Beoordeling kostenconsequentieraming
7	5.b. Conclusie kostenconsequentieraming
7	6. Conclusie

Bijlagen

1. Farmacotherapeutisch rapport ruxolitinib (Jakavi®) bij de indicatie 'myelofibrose'.
2. Kostenconsequentieraming.
3. Farmacoeconomisch rapport ruxolitinib (Jakavi®).

Ruxolitinib (Jakavi®)

1. Inleiding

In de brief van 12 november 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over ruxolitinib (Jakavi®).

1.a. Voorstel fabrikant

Ruxolitinib is door de EMA als een weesgeneesmiddel geregistreerd. De fabrikant stelt voor om Jakavi® te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Samenstelling

Ruxolitinib, tabletten met 5 mg, 15 mg of 20 mg werkzame stof.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primair myelofibrose (ook chronische idiopathische myelofibrose genoemd), post-polycythaemia vera-myelofibrose of post-essentiële trombocytomie-myelofibrose.

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met geneesmiddelen die reeds in het GVS zijn opgenomen.

Ondanks het feit dat ruxolitinib als een weesgeneesmiddel is geregistreerd door de EMA, is dit niet het enige middel op de Nederlandse markt die bij de behandeling van myelofibrose kan worden ingezet. Busulfan oraal (Myleran®) is opgenomen in het GVS en o.a. hiervoor geregistreerd.

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt de vergelijking met busulfan oraal (Myleran®) daarom in aanmerking.

**Gelijksoortig
indicatiegebied**

2.a. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Busulfan oraal (Myleran®) is sinds 1968 verkrijgbaar op de Nederlandse markt.¹ Dit middel is geregistreerd voor meerdere indicaties:

- voor de palliatieve behandeling van de chronische fase van chronische myeloïde leukemie. Myleran® is niet werkzaam zodra blastenformatie heeft plaatsgevonden;
- bij patiënten met myelofibrose met ernstige symptomen van hypermetabolisme, met hepatomegalie na splenectomie of bij symptomatische trombocytose;
- als tweedelijnsbehandeling bij essentiële trombocytemie en polycythaemia vera;
- als onderdeel van conditioneringsbehandeling met hoog gedoseerde chemotherapie (meestal in combinatie met cyclofosfamide) voorafgaand aan autologe of allogene hemopoëtische stamceltransplantatie.

Volgens de Nederlandse Kankerregistratie (NKR)² bedroeg de 10-jaarsprevalentie van chronische myeloïde leukemie 978 in het jaar 2011. De 10-jaarsprevalentie van myelodysplasie/ myeloproliferatieve aandoeningen (dit omvat o.a. myelofibrose, essentiële trombocytemie en polycythaemia vera) in dat jaar was 326. Er zijn geen precieze cijfers te vinden hoe vaak stamceltransplantatie in Nederland wordt uitgevoerd.

Myelofibrose is een klein toepassingsgebied van busulfan oraal, dit is niet de hoofdindicatie van dit middel.

Conclusie: Het indicatiegebied van busulfan oraal is niet gelijksoortig aan dat van ruxolitinib.

**Gelijke
toedieningsweg**

Beide geneesmiddelen worden oraal toegediend.

Conclusie: De middelen hebben een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

De veiligheid en werkzaamheid van ruxolitinib zijn niet vastgesteld bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar. Busulfan oraal kan in principe ook worden toegepast bij kinderen tussen 0-17 jaar, maar er is geen sprake van een specifieke toedieningsvorm voor kinderen.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortige leeftijdscategorie.

**Klinische relevante
verschillen in
eigenschappen**

Busulfan oraal heeft in de praktijk nauwelijks plaats bij de behandeling van myelofibrose. Dit middel wordt door de Nederlandse behandelrichtlijn gezien als een (verouderd) alternatief voor de cytoreductieve behandeling.³ Gezien de leukemogeniciteit van dit middel heeft busulfan alleen een plaats bij de behandeling oudere patiënten met een korte levensverwachting (<10 jaar), indien er een contra-indicatie is voor gebruik van andere middelen. Ruxolitinib heeft deze beperkingen niet.

Conclusie: Er zijn klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen ruxolitinib en busulfan oraal.

2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Ruxolitinib is niet onderling vervangbaar met busulfan oraal. Er is een verschil in het indicatiegebied en er zijn klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

Op grond van bovenstaande kan ruxolitinib niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of ruxolitinib in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

3. Therapeutische waarde bepaling

3.a. Beoordeling therapeutische waarde bepaling

Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van ruxolitinib bij de myelofibrose geassocieerde splenomegalie is dit middel in 2 direct vergelijkende onderzoeken vergeleken met placebo en met best ondersteunende zorg. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van ruxolitinib.

De belangrijkste bevindingen van de Commissie Geneesmiddelen van het CVZ zijn:

Gunstige effecten:

- Na 48 weken behandeling wordt een significante verkleining van het miltvolume van ten minste 35% gemeten bij 28% van de patiënten in de ruxolitinib groep en 0% in de controle groep met best beschikbare therapie ($p < 0,001$). Dit effect is ook te zien in de studie waarbij ruxolitinib wordt vergeleken met placebo (32 weken follow-up; 41,9% in de ruxolitinib groep versus 0,7% in de placebogroep; $p < 0,0001$).
- De totale symptomenscore (TSS), zoals gemeten met behulp van de MFSAF, is gunstiger voor de ruxolitinib groep dan de placebo groep. Na 24 weken heeft 45,9% van de patiënten in de interventiegroep $\geq 50\%$ afname van de TSS, bij de placebo groep is dat percentage 5,3 ($p < 0,001$). De gemeten symptomen omvatten onder andere buikklachten (bijvoorbeeld door miltvergroting) en nachtzweeten (constitutioneel symptoom). Hematologische afwijkingen, zoals anemie of trombocytopenie, zijn niet bij deze symptomenscore meegenomen.
- Er is een verbetering in kwaliteit van leven gemeten. De groep die behandeld is met ruxolitinib scoorde beter in de EORTC QLQ-C30 en de FACT-lym vragenlijsten.
- Een behandeling met ruxolitinib leidt niet tot een overlevingsvoordeel. Er kan geen significant verschil in de overleving worden aangetoond tussen beide groepen.

Ongunstige effecten:

Trombocytopenie en anemie zijn de meest frequente bijwerking die zijn gerapporteerd in de klinische studies. Gezien het werkingsmechanisme van ruxolitinib is cytopenie een te verwachten effect. Deze bijwerkingen zijn beheersbaar door een dosisaanpassing of transfusie.

Ervaring. De ervaring van ruxolitinib bij myelofibrose is beperkt. Met de meeste vergelijkende behandelingen (best beschikbare therapieën) is de ervaring ruim.

Toepasbaarheid. Ruxolitinib wordt niet aanbevolen bij kinderen, tijdens zwangerschap of bij het geven van borstvoeding. Bij patiënten met ernstig nierfalen of leverfunctiestoornissen dient de ruxolitinib dosering te worden verlaagd. Interactie kan optreden tussen ruxolitinib en sterke remmers van CYP3A4. Theoretisch is ook interactie mogelijk tussen ruxolitinib en hematopoëtische groeifactoren.

Gebruiksgemak. Ruxolitinib wordt oraal toegediend.

3.b. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten primaire myelofibrose, secundaire myelofibrose na polycythaemia vera, of secundaire myelofibrose na essentiële trombocytemie met intermediair-2 en hoogrisico (IPSS \geq 2) heeft ruxolitinib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo of best beschikbare medicamenteuze therapie.

Een behandeling met ruxolitinib leidt tot een verkleining van de vergrote milt, een verbetering in de MFSAF symptomenscore en een verbetering in de kwaliteit van leven. Bestaande anemie en trombocytopenie verbeteren niet. Er is ook geen overlevingsvoordeel waargenomen.

De belangrijkste bijwerking van ruxolitinib is cytopenie (met name trombopenie en anemie). Deze ongunstige effecten zijn gelieerd aan het werkingsmechanisme van het middel en zijn beheersbaar.

4. Beoordeling doelmatigheid

4.a. Beoordeling doelmatigheid

Economische evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van één jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 35 jaar.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is ruxolitinib vergeleken met best beschikbare medicamenteuze behandeling (Best Available Treatment: BAT).

Effecten	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. De aanvrager rapporteert een gezondheidswinst van 3.17 QALY per patiënt door inzet van ruxolitinib De gezondheidswinst is 1.26 QALY per patiënt ten opzichte van BAT.
Kosten	In het model zijn directe medische kosten en directe niet-medische kosten opgenomen. De gerapporteerde gemiddelde kosten per patiënt bedragen € 157.130. Het gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 99.510 ten opzichte van de kosten bij BAT.
Doelmatigheid	De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) van €77.997 per LYG een incrementele kostenutiliteitsratio (ICER) van €79.239 per QALY ten opzichte van BAT.

4.b. Conclusie beoordeling doelmatigheid

Eindconclusie	<p>De aanvrager claimt dat behandeling met ruxolitinib een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van myelofibrose.</p> <p>De CG concludeert dat de kosteneffectiviteit van ruxolitinib bij de behandeling van myelofibrose onvoldoende onderbouwd is.</p> <p>De CG heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Een gezondheidstoestand gebaseerd op een relatieve uitkomstmaat bij een heterogene populatie kan resulteren in een niet homogene Markov gezondheidstoestand waardoor het model niet valide is. - De onderbouwing van overlevingsverschillen. Er is op basis van de resultaten uit fase 3 studies onvoldoende duidelijkheid over overlevingswinst voor ruxolitinib t.o.v. BAT. Voor de bepaling van de overlevingsverschillen in de modellering zijn in plaats daarvan data uit een fase 1/2 studie van onvoldoende kwaliteit gebruikt. - De utiliteiten gebruikt in het model zijn onvoldoende onderbouwd.
----------------------	---

5. Kostenconsequentieraming

5.a. Beoordeling kostenconsequentieraming

Aantal patiënten	<p>De CG acht de schatting die de aanvrager maakt met betrekking tot de te behandelen patiëntenaantallen, uitgaand van het beschikbaar komen van een mogelijke effectieve behandelingsoptie voor deze indicatie, te conservatief.</p> <p>In de berekening van deze KCR zal daarom gerekend worden met het, naar idee van de CG, conservatieve aantal van 125 patiënten en zal er ook een berekening meegenomen worden van een scenario met 295 patiënten per jaar die aanmerking komen voor deze behandeling.</p>
-------------------------	---

Off-label gebruik	Het gebruik van ruxolitinib bij andere indicaties dan myelofibrose wordt in studieverband onderzocht. In twee Nederlandse behandelcentra wordt momenteel de toepassing van ruxolitinib bij patiënten met PV die resistent of intolerant zijn voor hydroxycarbamide onderzocht in de RESPONSE-studie. Overige therapeutische indicaties waarbij de toepassing van ruxolitinib in studieverband wordt onderzocht zijn: leukemie, multipel myeloom, solide tumoren (borst & pancreas), psoriasis, non-hodgkin lymfoom en reumatoïde artritis.
Kosten	De kosten per patiënt voor toepassing van ruxolitinib bij myelofibrose worden geschat op €49.640.

5.b. Conclusie kostenconsequentieraming

Kostenconsequentieraming	Rekening houdend met de beschreven aannames en berekeningen zal opname op lijst 1B van het GVS van ruxolitinib (Jakavi®) bij myelofibrose gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €6,2 – €14,6 miljoen in het derde jaar na opname (bij volledige marktpenetratie).
---------------------------------	--

6. Conclusie

Het middel ruxolitinib (Jakavi®) is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Ruxolitinib heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo of gangbare behandelingen bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten primaire myelofibrose, secundaire myelofibrose na polycythaemia vera, of secundaire myelofibrose na essentiële trombocytemie met intermediair-2 en hoogrisico (IPSS \geq 2).

De doelmatigheid is onvoldoende onderbouwd. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

Op basis van het bovenstaande komt ruxolitinib (Jakavi®) in beginsel niet in aanmerking voor een opname in het GVS.

Literatuur

¹ CBG Utrecht. SPC Myleran® via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h00262.pdf>

² Cijfers over kanker. Geraadpleegd op 15-01-2013 via http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img50a640f11b9da

³ Te Boekhorst PAW, Levi MD, Raymakers REG et al. Richtlijn diagnostiek en behandeling van essentiële trombocytose, polycythaemia vera en primaire myelofibrose. Ned Tijdschr Hematol 2011;8:64-79. Via: <http://www.aries.nl/artikelen.1206.lynkx?edition=&author=&title=myelofibrose&keyword=&free=&event=search&tijdschrift=ntvh>.

Farmacotherapeutisch rapport ruxolitinib (Jakavi®) bij de indicatie 'symptoombehandeling bij myelofibrose'

De Commissie Geneesmiddelen heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ruxolitinib (Jakavi®) tabletten. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo en met best beschikbare therapie (BAT) die tot dan gangbaar zijn.

Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen: Bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primair myelofibrose, post-polycythaemia vera-myelofibrose of post-essentiële trombocytomie-myelofibrose heeft ruxolitinib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo of BAT.

Geneesmiddel Jakavi®. Tabletten met 5 mg, 15 mg of 20 mg ruxolitinib.

Geregistreerde indicatie. "Behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primair myelofibrose (ook chronische idiopathische myelofibrose genoemd), post-polycythaemia vera-myelofibrose of post-essentiële trombocytomie-myelofibrose."

Dosering. Startdosering titreren op geleide van het aantal bloedplaatjes: 5 mg ruxolitinib 2X/dag bij patiënten met 50.000/mm³ tot 100.000/mm³ bloedplaatjes; 15 mg 2X/dag indien het aantal bloedplaatjes tussen 100.000/mm³ en 200.000/mm³ ligt en 20 mg 2X/dag bij patiënten met > 200.000/mm³ bloedplaatjes. Indien werkzaamheid onvoldoende is en het aantal bloedplaatjes (en neutrofielen) hoog genoeg, mag de dosering worden verhoogd met 5mg 2X/dag. De maximale dosering is 25mg 2X/dag.

Werkingsmechanisme. Een selectieve remmer van de Janus-geassocieerde kinase JAK-1 en JAK-2. JAK's mediëren de signalen van een aantal cytokines en groeifactoren die belangrijk zijn voor de hematopoëse en de immuunfunctie. Myelofibrose is een myeloproliferatieve neoplasie waarvan bekend is dat deze geassocieerd is met een ontregeling van de JAK 1- en JAK 2-signalering. Door blokkering van de JAK-STAT-signalering kan de aanmaak van afwijkende bloedcellen, de splenomegalie en symptomen van de ziekte worden verminderd.

Bijzonderheid. Jakavi® (ruxolitinib) is als weesgeneesmiddel geregistreerd.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De effecten van ruxolitinib bij de behandeling van de symptomen bij myelofibrose zijn onderzocht in 2 direct vergelijkende studies bij patiënten met intermediair-2 en hoogrisico (IPSS ≥ 2).

- Na 48 weken behandeling wordt een significante verkleining van het miltvolume van ten minste 35% gemeten bij 28% van de patiënten in de ruxolitinib groep en 0% in de controle groep met best beschikbare therapie (p<0,001). Dit effect is ook te zien in de studie waarbij ruxolitinib wordt vergeleken met placebo (32 weken follow-up; 41,9% in de ruxolitinib groep versus 0,7% in de placebo groep; p<0,0001).

- De totale symptomenscore (TSS), zoals gemeten met behulp van de MFSAF, is gunstiger voor de ruxolitinib groep dan de placebo groep. Na 24 weken heeft 45,9% van de patiënten in de interventiegroep $\geq 50\%$ afname van de TSS, bij de placebo groep is dat percentage 5,3 ($p < 0,001$). De gemeten symptomen omvatten onder andere buikklachten (bijvoorbeeld door de miltvergroting) en nachtzweeten (constitueel symptoom). Hematologische afwijkingen, zoals anemie of trombocytopenie, zijn niet bij deze symptomenscore meegenomen.
- Er is een verbetering in kwaliteit van leven gemeten. De groep die behandeld is met ruxolitinib scoorde beter in de EORTC QLQ-C30 en de FACT-lym vragenlijsten.
- Een behandeling met ruxolitinib leidt niet tot een overlevingsvoordeel. Er kan geen significant verschil in de overleving worden aangetoond tussen beide groepen.

Ongunstige effecten. Trombocytopenie en anemie zijn de meest frequente bijwerking die zijn gerapporteerd in de klinische studies. Gezien het werkingsmechanisme van ruxolitinib is cytopenie een te verwachten effect. Deze bijwerkingen zijn beheersbaar door een dosisaanpassing of transfusie.

Ervaring. De ervaring van ruxolitinib bij myelofibrose is beperkt. Met de meeste vergelijkende behandelingen (best beschikbare therapieën) is de ervaring ruim.

Toepasbaarheid. Ruxolitinib wordt niet aanbevolen bij kinderen, tijdens zwangerschap of bij het geven van borstvoeding. Bij patiënten met ernstig nierfalen of leverfunctiestoornissen dient de ruxolitinib dosering te worden verlaagd. Interactie kan optreden tussen ruxolitinib en sterke remmers van CYP3A4. Theoretisch is ook interactie mogelijk tussen ruxolitinib en hematopoëtische groeifactoren.

Gebruiksgemak. Ruxolitinib wordt oraal toegediend.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten primaire myelofibrose, secundaire myelofibrose na polycythaemia vera, of secundaire myelofibrose na essentiële trombocytemie met intermediair-2 en hoogrisico (IPSS ≥ 2) heeft ruxolitinib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo of best beschikbare medicamenteuze therapie.

1. Aandoening

Ontstaanswijze

De aandoeningen primaire myelofibrose (PMF), polycythaemia vera (PV) en essentiële trombocytose (ET) behoren tot de groep van chronisch myeloproliferatieve neoplasieën (MPN)^{a, 1, 2}

Chronische myeloproliferatieve ziekten zijn klonale, hematopoëtische stamcelziekten die worden gekenmerkt door proliferatie van één of meerdere cellijnen, met als gevolg een verstoring in de productie van deze bloedcellen. In de latere fase van de ziekte kan transformatie naar myelofibrose of acute leukemie optreden. Het risico op leukemische transformatie varieert van 1-3% bij langdurig bestaande ET tot 5-30% bij PMF-patiënten.

Voor de classificatie van de aandoening heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in 2008 criteria opgesteld.² De diagnose PMF kan worden gesteld indien de 3 'major' en minimaal 2 'minor' criteria aanwezig zijn.

Tabel 1. WHO criteria voor primaire myelofibrose.

Major criteria:	<ul style="list-style-type: none">- proliferatie van atypische megakaryocyten meestal in aanwezigheid van reticulinefibrose. Bij afwezigheid van reticulinefibrose: ook proliferatie myeloïde reeks.- geen criteria voor PV, chronische myeloïde leukemie, aanwijzing voor myelodysplastisch syndroom of andere myeloïde maligniteiten.- aanwezigheid van JAK2-V617F mutatie of andere klonale marker. Bij afwezigheid van een klonale marker: geen beenmergfibrose door een onderliggend inflammatoire of maligne aandoening.
Minor criteria:	<ul style="list-style-type: none">- leuko-erythroblastair bloedbeeld- verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH)- anemie- palpabele milt

De ontdekking van JAK2-V617F mutatie (verandering van valine naar phenylalanine op positie 617) heeft geleid tot een belangrijke wijziging in de diagnostiek van myeloproliferatieve neoplasieën. JAK2-mutatie wordt bij 50% van de patiënten met essentiële trombocytose en myelofibrose gevonden, en bij meer dan 95% van de patiënten met polycythaemia vera.

Symptomen

Klinische problemen die zich bij patiënten met PV en ET kunnen voordoen zijn veneuze en arteriële trombo-embolische complicaties, het optreden van bloedingen en het ontwikkelen van secundaire myelofibrose. Klinische aanwijzingen voor myelofibrose zijn: toenemende splenomegalie (miltvergroting), een dalende hemoglobine gehalte en verlaagd trombocyten aantal, verhoogd LDH en uiteindelijk een leuko-erythroblastair bloedbeeld. In de latere fase van de ziekte kan tevens extramedullaire hematopoëse in andere organen dan de milt en lever ontstaan. Uiteindelijk kunnen patiënten ernstige constitutionele symptomen ontwikkelen, die het klinische beeld in belangrijke mate bepalen. Onder constitutionele symptomen worden verstaan: >10% gewichtsverlies ten opzichte van het jaar voor de diagnose PMF, onverklaarbare koorts en excessief zweten langer dan 1 maand.³

Prevalentie/incidentie

Volgens de Nederlandse Kankerregistratie (NKR)⁴ was de incidentie van myelodysplasie/myeloproliferatieve aandoeningen (exclusief chronisch myeloïde leukemie) 133 in het jaar 2010. Dit houdt in dat 133 nieuwe gevallen zijn vastgesteld in dat jaar.

Dit incidentiecijfer komt overeen met de schatting van de beroepsgroep. De Nederlandse Vereniging voor Hematologie meldt op haar website dat er jaarlijks 150 nieuwe gevallen van (chronisch idiopathische) myelofibrose zijn.⁵ Deze zeldzame aandoening komt vooral voor bij patiënten in de leeftijd van 60 - 70 jaar en iets vaker bij mannen dan bij vrouwen.

^a Volgens de WHO classificatie wordt onder myeloproliferatieve neoplasieën verstaan: chronische myeloïde leukemie (BCR-ABL1 positief), chronische neutrofiel leukemie, polycythaemia vera, primaire myelofibrosis, essentiële trombocytose, chronische eosinofiele leukemie (niet anders gespecificeerd), mastocytose, en myeloproliferatieve neoplasieën (niet nader te classificeren).

De 'Committee for Orphan Medicinal Products' (COMP) van de *European Medicines Agency* (EMA) schatte de Europese prevalentiecijfers voor primaire myelofibrose op minder dan 0,5 per 10.000 inwoners en voor secundaire myelofibrose op ongeveer 0,01 per 10.000 inwoners.^{6 7} Bij een inwonertal van 16.792.434 in Nederland (CBS data op 15 januari 2013)⁸ komt dit neer op 856 mensen ($0,51/10.000 * 16.792.434$).

Ernst

De eerste symptomen kunnen zijn erythrocytose, leukocytose, trombocytose en een variabele mate van cytopenieën. Bij gevorderde ziekte kunnen ontstaan: splenomegalie, extramedullaire hematopoëse, cachexie, vasculaire complicaties, constitutioneel symptomen en is er risico op transformatie naar acute myeloïde leukemie.

De levensverwachting van myelofibrose patiënten is korter dan die van de algehele populatie. Vijf en tien jaar na diagnose is de sterfte onder myelofibrose patiënten respectievelijk 40% en 60% hoger in vergelijking met de algehele populatie van dezelfde leeftijd. De mediane algehele overleving van de gehele PMF populatie wordt geschat op 5,7 jaar.^{3 9}

Verder wordt de overleving mede bepaald door de aanwezigheid van risicofactoren. Meer risicofactoren gaat gepaard met een groter kans op sterfte en korter (mediane) overleving. Risicofactoren bij de diagnose van MF zijn:

- ⚠ leeftijd > 65 jaar
- ⚠ hemoglobine <6,25 mmol/l
- ⚠ leukocyten >25*10⁹/l
- ⚠ percentage blasten in perifeer bloed ≥1%
- ⚠ aanwezigheid constitutionele symptomen (gewichtsverlies, koorts, nachtzweeten)

De *International Working Group for myelofibrosis research and treatment* (IWG-MRT) heeft, op basis van een studie met 1057 PMF-patiënten, een systeem voor risicostratificatie opgesteld.³ Deze *International Prognostic Scoring System* (IPSS) voor primaire myelofibrose onderscheidt 4 risicogroepen (zie tabel 2).

Tabel 2. International Prognostic Scoring System voor primaire myelofibrose.

risicogroep	aantal risicofactoren	patiënten, in %	mediane overleving, in maanden (95%BI)	sterfgevallen, in %
Laag	0	22	135 (117-181)	32
Intermediair 1	1	29	95 (79-114)	50
Intermediair 2	2	28	48 (43-59)	71
hoog	>3	21	27 (23-31)	73

Aan de hand van follow-up gegevens is de IPSS verder ontwikkeld. De DIPSS¹⁰ (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) kent 2 punten aan de Hb-waarde en de DIPSS Plus¹¹ heeft 3 extra risicofactoren (trombocyten < 100*10⁹/L, RBC transfusie nodig en ongunstige karyotype). Omdat de klinische studies die betrokken zijn bij deze beoordeling uitgaan van de risicostratificatie van de IPSS, worden de andere scoringssystemen buiten beschouwing gelaten.

Behandeling¹

De enige curatieve behandeling voor MF is allogene stamceltransplantatie. Omdat deze behandeling gepaard gaat met een relatief grote morbiditeit/mortaliteit is er een strenge indicatiestelling. Toepassing van stamceltransplantatie is beperkt tot patiënten ≤65 jaar indien sprake is van de aanwezigheid van negatief prognostische factoren die een korte mediane overleving voorspellen. In uitzonderingsgevallen kan worden overwogen om patiënten tot de leeftijd van 70 jaar te transplanteren.

Bij degene die niet in aanmerking komt voor een stamceltransplantatie is de behandeling van MF gericht op het voorkomen van eventuele trombo-embolische complicaties en op symptomatische behandeling van optredende anemie, pancytopenie en extramedullaire hematopoëse, zoals splenomegalie. Hiervoor is geen standaardbehandeling aanwezig. De Nederlandse behandelrichtlijn¹ beveelt de volgende medicamenteuze behandelingen aan:

- Preventie van trombo-embolische complicaties door middel van trombocytenaggregatieremmers zoals carbasalaat of acetylsalicylzuur.
- Erytropoëetine is geïndiceerd indien sprake is van transfusieafhankelijke anemie en een lage endogene erytropoëtiënespiegel.

- In geval van transfusieafhankelijke anemie kunnen worden overwogen: androgenen in de vorm van danazol, thalidomide en nieuwere immunomodulerende middelen.
- Indien sprake is van myeloproliferatie die therapie behoeft, zoals bij ernstige leukocytose, trombocytose of symptomatische splenomegalie, kan cytoreductieve therapie worden toegepast. Als cytoreductieve therapie komen de volgende middelen in aanmerking: hydroxycarbamide (hydroxyureum), interferon, anagrelide, ³²fosfor en busulfan als mogelijkheden van een cytoreductieve behandeling. De keuze tussen de verschillende mogelijkheden van cytoreductieve therapie hangt af van individuele patiëntfactoren, zoals leeftijd, klachten en het verdragen van de verschillende therapieën. Internationaal is momenteel nog geen consensus bereikt met betrekking tot therapiekeuze.

Constitutionele symptomen reageren vaak op een behandeling gericht op het verminderen van splenomegalie.¹²

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij patiënten met (primair en secundair) myelofibrose komt een cytoreductieve therapie of een symptoomverlagende behandeling in aanmerking.

2b. Relevante uitkomstmaten

Myelofibrose behoort tot de groep van myeloproliferatieve neoplasieën. Bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen van myelofibrose is de behandeling niet curatief in opzet, maar palliatief en gericht op het beheersen van de ziekte op de korte of lange(re) termijn afhankelijk van de prognose.

In de CHMP-richtlijn¹³ "*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*" uit 2005 heeft de EMA eisen gesteld ten aanzien van onderzoeken naar oncologische middelen, waaronder de uitkomstmaten. In 2010 heeft de CHMP/EMA een aanhangsel (appendix 2) hierover uitgebracht specifiek over onderzoeken bij de hematologische maligniteiten.¹⁴

Over de opzet van een dergelijk onderzoek zegt de CHMP het volgende: In een studie uitgevoerd met best ondersteunende zorg als referentie therapie, is het doel het aantonen van een verlenging in de algehele overleving (OS) en/of verbeterde symptomencontrole of kwaliteit van leven (KvL). Voor het aantonen van enig effect in KvL dient het onderzoek te zijn uitgevoerd onder dubbelblinde omstandigheden. Als de referentiebehandeling wel werkzaam is, maar de activiteit ervan nog niet is vastgesteld, dan is het aantonen van superioriteit in termen van PFS (progressievrije overleving) aanvaardbaar.

De commissie acht overleving, symptomencontrole en kwaliteit van leven relevante uitkomstmaten bij deze beoordeling.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 15 januari 2013 met de zoektermen: ruxolitinib AND myelofibrosis; limit: clinical trial.

Er werden geen relevante publicaties gevonden die niet in het dossier aanwezig was.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 3. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet, (level of evidence), stat. analyse [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Harrison 2012 [15] (COMFORT 2, INC424A2352, studie 352)	Open label, gerandomiseerd (2:1) fase 3 studie, cross-over [√] mogelijk. (B) [PP]	219	*PMF (53%), PPV-MF (31%), of PET-MF (16%). - ptn ≥18 jr (mediaan 67 jr; 57% man) met een levensverwachting ≥6 maanden; - palpabel milt (≥ 5 cm onder de linker ribbenboog); - IPSS ≥ 2 (40% intermediair-2; 60% hoogrisico); - ECOG 0-3	Ruxolitinib [∂] 15 of 20 mg 2X/dag (n=146; 8% ECOG 2-3) <i>versus</i> BAT ^{&} (n=73; 13% ECOG 2-3)	12 maanden	<u>Primair:</u> - % ptn met ≥35% reductie miltvolume na 48 weken. <u>Secundair:</u> - % ptn met ≥35% reductie miltvolume na 24 weken. - duur van aanhouden effect (≥35% reductie miltvolume) - PFS [§] - LFS - OS -Kwaliteit van leven	Ja. Informatie-bias door ontbreken van blinding. Confounding: de controle groep is minder fit (meer mensen in ECOG 2-3).
Verstovsek 2012 [16,17] (COMFORT 1; INCB 18424-351)	Dubbelblind, gerandomiseerd (1:1), placebo-gecontroleerd fase 3 studie. (A2) [PP]	309	*PMF (50%), PPV-MF (31%), of PET-MF (19%). - ptn ≥18 jr (gemiddeld 68 jr; 54% man) met een levensverwachting ≥6 maanden; - palpabel milt (≥ 5 cm onder de linker ribbenboog); - IPSS ≥ 2 (38,2% intermediair-2; 61,2% hoogrisico); - ECOG 0-3	Ruxolitinib 15 of 20 mg 2X/dag (n=155) <i>versus</i> placebo (n=154)	32 weken (mediaan)	<u>Primair:</u> % ptn met ≥35% reductie miltvolume na 24 weken. <u>Secundair:</u> - respons duur miltverkleining - verandering in symptomenscore - OS	Laag.

PMF: primaire myelofibroze; PPV-MF: post-polycythaemia vera-myelofibroze; PET-MF: post-essentiële trombocytemie-myelofibroze.

∂: Dosisescalatie van ruxolitinib is mogelijk tot maximaal 25 mg 2X/dag. Voor beide behandelarmen geldt: doorbehandelen tot progressie (gespecificeerde criteria).

√ Bij progressie stopt de behandelfase en gaat de patiënt over naar de extensiefase waarin continuering van de ruxolitinib (indien nog enig effect aanwezig is) of cross-over (van BAT naar ruxolitinib) mogelijk is. Voor criteria: zie studieprotocol.¹⁸ Patiënten met transformatie naar leukemie worden uit de studie gehaald.

&: BAT: *Best Available Therapy*; best beschikbare medicamenteuze therapie zoals gekozen door de behandelaar/onderzoeker. Voor specificaties: zie tabel 4.

§: PFS: progressievrije overleving, LFS: leukemievrije overleving; OS: algehele overleving.

Tabel 4. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Verstevesek 2010 [19] (INCB 18424-251; een fase 1-2 <i>dose-finding</i> studie)	Relevantie van de (veiligheids)data is lastig te interpreteren door de hoge doseringen en verschillende doseringsregimen. Bovendien laat een andere studie (case report van Tefferi 2011, follow-up van de subgroep uit de Mayo Clinics) tegenstrijdige data zien, met name op het gebied van veiligheid en (dis)continuering van de behandeling. ^{20 21}

Tabel 5. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR Jakavi® [22]	EMA, Londen, 23-8-2012
SmPC Jakavi® [23]	EMA, Londen, 23-8-2012
Richtlijn diagnostiek en behandeling van essentiële trombocytose, polycythaemia vera en primaire myelofibrose [1]	Nederlandse Vereniging voor Hematologie; Werkgroep myeloproliferatieve neoplasieën. 2011
Evidence Review Group Report. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. [24]	NICE, London, februari 2013

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ruxolitinib is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Gezien de aandoening/therapeutische indicatie, de claim van de fabrikant en in het licht van de CHMP richtlijn acht de commissie overleving, symptomencontrole en kwaliteit van leven relevante uitkomstmaten bij deze beoordeling (zie ook onder paragraaf 2b).

Evidentie

Het primaire eindpunt van beide klinische onderzoeken was een vermindering van 35% of meer van het miltvolume op week 24 of week 48 ten opzichte van de baseline. Volgens de auteur van de COMFORT 2 studie¹⁵ was dit eindpunt gekozen op basis van internationale responsie criteria: een afname van 50% in de miltlengte via palpatie correleert met een afname van 33% in miltvolume zoals gemeten door MRI.

Tabel 6. Gunstige effecten van ruxolitinib in vergelijking met best beschikbare therapie (BAT), bij patiënten met PMF[#], PPV-MF en PET-MF en een follow-upduur van 12 maanden [15].

	<i>ruxolitinib (n = 146)</i>	<i>BAT^{&} (n = 73)</i>	
COMFORT II studie (open label)			
<i>1) primair eindpunt:</i>			
% patiënten met ≥35% reductie van miltvolume (gemeten met MRI of CT) na 48 weken.	28%	0%	P<0,001
<i>2) Relevante secundaire eindpunten:</i>			
% patiënten met ≥35% reductie van miltvolume (gemeten met MRI of CT) na 24 weken.	32%	0%	P<0,001
Mediane aanhoudingsduur van respons (≥35% miltverkleining)	Niet bereikt	--	
Overleving			
progressie (<i>time to event analyse</i>): aantal patiënten	44/146 (30%)	19/73 (26%)	HR 0,81; 95%BI: 0,47-1,39
LFS [√] : aantal gebeurtenissen (= aantal doden\$)	6/146 (4%)	4/73 (5%)	HR 0,65; 95%BI: 0,18-2,31
OS [√] : aantal gebeurtenissen (= aantal doden\$)	6/146 (4%)	4/73 (5%)	HR 0,70; 95%BI: 0,20-2,49

Kwaliteit van leven (data op week 48)		
EORTC QLQ-C30 scores*:		
- algemene gezondheidstoestand en KvL (global health status and QoL)	+9,1	+3,4
- functioneren	+9,9	-5,4
- symptomen:		
vermoeidheid	-12,8	+0,4
pijn	-1,9	+3,0
kortademigheid	-6,3	+4,8
slapeloosheid	-12,3	+6,0
verlies van eetlust	-8,2	+9,5
FACT-Lym scores [∞] :		
- totale score	+11,3	-0,9
- FACT-TOI score (fysieke conditie en functioneren)	+9,2	-0,9

PMF: primaire myelofibrose; PPV-MF: post-polycythaemia vera-myelofibrose; PET-MF: post-essentiële trombocytomie-myelofibrose.

& De vergelijkende behandeling (BAT) bestaat uit: 51% antineoplastische agentia (waarvan 47% hydroxyureum en 4% anagrelide), 16% glucocorticoiden (methyl)predniso(lo)n, 7% epoëtine alfa, 7% thalidomide/lenalidomide, 5% purine-analogen; 4% danazol, 4% interferon, 3% melfalan, 3% cytarabine, 33%: geen therapie gemeld. Patiënten kunnen meer dan 1 therapie hebben ontvangen als BAT.

√ LFS: leukemievrije overleving; OS: algehele overleving.

\$: 7 patiënten (4 in de ruxolitinib groep en 3 in de BAT groep) zijn overleden binnen 28 dagen na staken van de studiemedicatie.

* EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life questionnaire core model.*

[∞] FACT-Lym scores: *Functional Assessment of Cancer Therapy- Lymphoma scores.* TOI: *trial outcome index.*

Tabel 7. Gunstige effecten van ruxolitinib in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met PMF[#], PPV-MF en PET-MF na 32 weken behandeling [16].

	Studie: COMFORT 1		
	ruxolitinib (n=155)	placebo (n=154)	
1) primair eindpunt:			
% patiënten met ≥35% reductie van miltvolume (gemeten met MRI of CT) na 24 weken.	41,9%	0,7%	OR 134,4 95% BI: 18,0-1004,9 p<0,0001
2) Relevante secundaire eindpunten:			
Symptomenscore:			
% patiënten met ≥ 50% afname TSS ^{&} na 24 weken	45,9%	5,3%	P<0,001
Overleving:			
-aantal doden op cutoff datum (mediane follow-upduur 32 weken)	10 (6,5%)	14 (9,1%)	HR: 0,67 95% BI: 0,30-1,50; p=0,33
EORTC QLQ-C30 scores na 24 weken*:			
- algemene gezondheidstoestand en KvL (global health status and QoL)	+12,3	-3,4	p<0.0001

PMF: primaire myelofibrose; PPV-MF: post-polycythaemia vera-myelofibrose; PET-MF: post-essentiële trombocytomie-myelofibrose.

* Bron: EPAR Jakavi® [22].

& TSS: totale MF-SAF symptomenscore.

MF-SAF (*myelofibrosis symptom assessment form*)²⁵: myelofibrose symptomen werden beoordeeld met behulp van de aangepaste MFSAF v2.0 dagboek (elektronisch). Patiënten beantwoorden dagelijks 7 vragen over hun MF symptomen (van week -1 tot en met week 24). Deze vragen gaan over: nachtelijk zweten, jeuk (pruritus), buikklachten, pijn onder de ribben aan de linkerkant, gevoel van volheid (vroeg verzadiging), spier/botpijn en inactiviteit. De score omvat een schaal van 0 (geen klacht) tot 10 (ergst denkbare klacht). De Totale Symptomen Score (TSS) is de som van de individuele symptomenscores, met uitzondering van de score voor inactiviteit (deze is afzonderlijk geanalyseerd).

Extrapolatie

De gegevens uit beide klinische onderzoeken is beperkt tot patiënten met 2 of meer risicofactoren (IPSS \geq 2; intermediair-2 of hoogrisico groep). Patiënten met 0 of 1 risicofactor (laag of intermediair-1 risicogroep) zijn niet onderzocht. De commissie is van mening dat de verzamelde data niet zonder meer te extrapoleren is naar de totale groep.

De geregistreerde toepassing van ruxolitinib op de Amerikaanse markt is beperkt tot de behandeling van intermediair en hoog risico myelofibrose, waaronder PMF, PPV-MF en PET-MF.^{26 27} Ook de FDA is van mening dat deze data niet te extrapoleren zijn naar de lage risicogroepen.

Discussie

De gunstige effecten van ruxolitinib bij myelofibrose zijn onderzocht in 2 direct vergelijkende studies. In de COMFORT 2 studie (n=219) is ruxolitinib vergeleken met best beschikbare therapie (BAT), in de COMFORT 1 studie (n=309) is ruxolitinib vergeleken met placebo.

Alle behandelingen die als BAT zijn gebruikt (voor het volledige overzicht zie tabel 4, onderaan) in de klinische studie zijn niet geregistreerd voor een toepassing bij myelofibrose. Hydroxyureum, anagrelide en interferon zijn cytoreductieve therapieën. Glucocorticoïde, epoëtine alfa, thalidomide/lenalidomide en danazol zijn gericht op symptoombestrijding.

Volgens de Nederlandse behandelrichtlijn kan busulfan ook als een cytoreductieve behandeling worden toegepast. Maar deze behandeling is echter niet als BAT opgenomen in de COMFORT 2 studie. Busulfan (Myleran®) is het enige geneesmiddel dat in Nederland ook is geregistreerd voor de behandeling van myelofibrose. De werking van dit middel is met name myelosuppressief. Busulfan oraal wordt echter nauwelijks toegepast in de Nederlandse praktijk (bijvoorbeeld als er geen respons is op hydroxycarbamide). Volgens de GIP-databank²⁸ gebruikten 25 mensen dit middel in 2011. 84% van de patiënten (21/25) zijn ouder dan 65 jaar.

Beide klinische onderzoeken, maar met name de COMFORT 2 studie waarbij best beschikbare therapie als controlebehandeling is gebruikt, hebben methodologische beperkingen.

- Er is een scheve verdeling wat betreft de ECOG status van de patiënten. De BAT groep heeft een groter percentage aan patiënten met ECOG 2 en 3. Dit betekent dat de controle groep minder fit is dan de interventiegroep (COMFORT 2).
- Zowel bij de behandelaar als bij de patiënt is bekend welke behandeling is toegepast. Het ontbreken van blinding leidt tot informatiebias (COMFORT 2).
- De randomisatie ratio in de COMFORT 2 studie is gesteld op 2:1 in plaats van 1:1, met als gevolg dat de controle BAT groep kleiner is dan de interventiegroep. Het is onduidelijk waarom voor deze verdeling is gekozen.
- In de BAT groep kunnen 42 van 73 patiënten (58%) niet meer worden gevolgd na de behandelingsfase.²⁹ Dit komt door verschillende redenen zoals een cross-over naar ruxolitinib (18 patiënten; 25%) en het intrekken van de toestemming (9 patiënten; 12%). Het gaat om een hoog percentage waarbij een additionele follow-up voor overleving niet meer mogelijk is. Deze confounding bias maakt de interpretatie van de overlevingsanalyse lastig. Confounding treedt ook op in de COMFORT 1 studie: op t=32 weken kregen 134/155 patiënten (86,5%) uit de ruxolitinib en 78/154 patiënten (50,6%) uit de placebo groep studiemedicatie toegediend. 36/154 patiënten (23,4%) uit de placebo groep zijn daarna overgestapt op ruxolitinib (cross-over). Met andere woorden: bij de helft van de controle groep stopt de follow-up op die datum.
- Patiënten met *wild type* allelen versus mensen met JAK2V617F mutatie hebben overall gezien een vergelijkbare respons op een behandeling met ruxolitinib. Op basis van deze studies kan gesteld worden dat JAK2 V617F mutatie geen voorspellende waarde heeft op de effecten van ruxolitinib bij de onderzochte patiënten. Het precieze werkingsmechanisme van de JAK-remmer ruxolitinib in vivo, bij patiënten met myelofibrose geassocieerde splenomegalie, blijft onduidelijk.
- Volgens de registratietekst kunnen patiënten met een bloedplaatjesaantal $<100.000/\text{mm}^3$ worden behandeld met een lagere dosering van ruxolitinib. Echter, de werkzaamheid van ruxolitinib in deze populatie is niet onderzocht. In het klinische onderzoek zijn patiënten met een bloedplaatjesaantal $<100.000/\text{mm}^3$ uitgesloten van deelname.

Controle van symptomen

Splenomegalie is een belangrijk symptoom bij primair en secundair MF. De primaire uitkomstmaat voor beide klinische studies was om die reden ook geformuleerd als het percentage patiënten met (ten minste 35%) reductie van het miltvolume, zoals gemeten met MRI of CT. Zowel in de COMFORT 1 als de COMFORT 2 studie is een significant groter groep patiënten uit de behandelarm die aan de primaire uitkomstmaat voldoet. In de COMFORT 1 studie wordt na 32 weken behandeling een verkleining van het miltvolume gemeten bij 41,9% van de patiënten uit de ruxolitinib groep en bij 0,7 % uit de placebo groep ($p < 0,0001$). In de COMFORT 2 studie (48 weken follow-up) zijn die percentages 28% voor de ruxolitinib groep en 0 % voor de controle groep met best beschikbare therapie ($p < 0,001$).

Het effect in de COMFORT 1 studie lijkt groter. Echter, deze uitkomsten zijn gebaseerd op gegevens van een kortere follow-upduur. Bij degene die voldeden aan de primaire uitkomstmaat (meer dan 35% miltverkleining op $t=24$ weken) behoudt 67,0% de respons tot $t=48$ weken (95%BI: 46,4-81,8). M.a.w. 28% (tweederde van 41,9 %) van de patiënten houden een respons op 48 weken. Dit effect komt overeen met de gevonden resultaten uit de COMFORT 2 studie.

Bij de bevindingen van de COMFORT 2 studie zijn kanttekeningen te plaatsen. Het is opvallend dat geen enkele patiënt uit de BAT groep (0%) voldeed aan de primaire uitkomstmaat, dit terwijl de meeste BAT gebruikelijke cytoreductieve therapieën zijn inclusief hydroxycarbamide. De vraag rijst of de controle groep van dit klinisch onderzoek op de juiste wijze (c.q. met de juiste doseringen) is behandeld en de praktijksituatie weerspiegelt.

Over de formulering van de primaire uitkomstmaat het volgende. Een reductie van ten minste 35% van het miltvolume is niet gebaseerd op harde klinische uitkomsten zoals een aangetoonde verlaging van mortaliteit of morbiditeit. De afkappunt van 35% reductie lijkt een pragmatische benadering te zijn: een afname van 33% in miltvolume zoals gemeten door MRI komt globaal overeen met een afname van 50% in miltlengte via palpatie. De klinische relevantie van een $\leq 35\%$ afname in miltvolume is echter niet onderzocht. Het is onduidelijk in hoeverre deze miltverkleining bijdraagt tot een verbetering in de progressievrije overleving, leukemievrije overleving of algehele overleving van de patiënt. Op basis van de COMFORT studies (1 en 2) kan in ieder geval niet gesteld worden dat een verkleining van het miltvolume met tenminste 35% bij de onderzochte patiënten tot een overlevingsvoordeel leidde.

De **totale symptomenscore** (TSS), zoals gemeten in de COMFORT 1 studie met behulp van de MFSAF, is gunstiger voor de ruxolitinib groep dan de placebo groep. Na 24 weken heeft 45,9% van de patiënten in de interventiegroep $\geq 50\%$ afname van de TSS, bij de controle groep is dat percentage 5,3 ($P < 0,001$). Een afname van de TSS correspondeert met een afname in de ernst van ziektegerelateerde symptomen. De gemeten symptomen omvatten onder andere buikklachten (bijvoorbeeld door miltvergroting) en nachtzweeten (constitutionele symptoom). Belangrijke hematologische afwijkingen, zoals anemie of trombocytopenie, zijn echter niet bij deze symptomenscore meegenomen. Volgens de behandelrichtlijn is de medicamenteuze behandeling van MF gericht op het voorkomen van eventuele trombo-embolische complicaties en op symptomatische behandeling van optredende anemie, pancytopenie en extramedullaire hematopoëse, zoals splenomegalie.¹ Veranderingen in de genoemde hematologische parameters zijn om die reden klinisch relevant. Afwijkingen/veranderingen in het bloedbeeld zijn niet specifiek gemeten, zij zijn alleen als bijwerkingen gerapporteerd.^{22,23} Voor de behandeling van ongunstige effecten zie onder paragraaf 3b.

Overleving

Zowel progressievrije overleving (PFS) als algehele overleving (OS) zijn geen primaire uitkomstmaten in de klinische studies. Zij zijn hiervoor ook niet voldoende gepowerd. Na 12 maanden behandelen zijn er in de COMFORT 2 studie 63 gebeurtenissen gemeld over **progressie** en leukemietransformatie: 44 (30%) in de ruxolitinib groep en 19 (26%) in de BAT groep (HR 0,81; 95%BI: 0,47-1,39). In de interventiegroep met ruxolitinib zijn meer gebeurtenissen gemeld dan in de controle BAT groep, maar dit verschil is niet statistisch significant. Het kan niet gesteld worden dat patiënten die behandeld zijn met BAT een betere progressievrije overleving heeft dan degene met een ruxolitinib behandeling.

Wat betreft de **algehele overleving** zijn de data lastiger te interpreteren. Zowel in de COMFORT 1 als de COMFORT 2 studie is na de cut-off datum van de primaire uitkomstmaat een additionele

follow-up gepland. De mediane duur van deze verlengde follow-up is respectievelijk 51 weken en 61,1 weken.

Van de oorspronkelijke randomisatie populatie in de COMFORT 2 studie (146 in de interventiegroep en 73 in de controle groep) zijn er nog 124 patiënten in de ruxolitinib groep en 50 patiënten in de BAT groep op t=12 maanden in leven en beschikbaar voor de follow-up. In de 2 maanden erna zijn nog 5 patiënten overleden, allen uit de ruxolitinib groep. De mediane overlevingsduur werd niet bereikt. Het aantal sterfgevallen na 14 maanden komt hiermee op 11 patiënten (8%) in de ruxolitinib groep en 4 patiënten (5%) in de BAT groep (hazard ratio: 1,01; 95% BI: 0,32-3,24).

In de COMFORT 1 studie is het aantal doden 4 maanden na de cut-off datum 13 in de ruxolitinib groep en 24 in de placebo groep (HR 0,50; 95%BI: 0,25-0,98; p=0,04). De gegevens over de sterfte zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Klinische studies met ruxolitinib: gegevens over sterfte.

Studie [ref]		Sterfte in ruxolitinib groep, n (%)	Sterfte in controle groep, n (%)	HR [95% BI]
COMFORT 1 [16]	32 weken	10 (6,5%)	14 (9,1%)	0,67 [0,30-1,50]
	12 maanden	13 (8,4%)	24 (15,6%)	0,50 [0,25-0,98]
COMFORT 2 [15]	12 maanden	6 (4%)	4 (5%)	0,70 [0,20-2,49]
	14 maanden	11 (8%)	4 (5%)	1,01 [0,32-3,24]

Het aantal sterftegevallen in de COMFORT 1 studie is groter in de controlegroep in vergelijking met de interventiegroep; in de COMFORT 2 studie is dat juist andersom. De hazard ratio varieert van 0,50 (voordeel bij de interventiegroep) tot 1,01 (geen verschil tussen beide groepen). Door het lage patiëntenaantal is in geen van de gevallen statistische significantie bereikt.²²

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven (KvL) is gemeten met behulp van de *European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life questionnaire core model* (EORTC QLQ-C30) en de *Functional Assessment of Cancer Therapy- Lymphoma scores* (FACT-Lym). Zowel de EORTC QLQ-C30 als de FACT-Lym zijn vragenlijsten die door de patiënt zelf worden ingevuld. Beide instrumenten zijn ontwikkeld voor kankerpatiënten in klinische studies en bevatten functionele subschalen (fysiek, rol, emotioneel, cognitief en sociaal).

Resultaten uit de COMFORT 2 studie lieten zien dat de groep die (48 weken) is behandeld met ruxolitinib, een betere score heeft op meerdere (sub)schalen van de EORTC QLQ-C30 dan de controle BAT groep. Zowel op de algemene gezondheidstoestand, het functioneren en symptomen (vermoeidheid, pijn, kortademigheid, slapeeloesheid en verlies van eetlust) hadden de ruxolitinib-gebruikers een verbetering in de kwaliteit van leven ten opzichte van baseline, terwijl de placebo groep juist een verslechtering vertoonde. Een betere score op de EORTC QLQ-C30 is ook gezien in de COMFORT 1 studie.²² Volgens de EPAR is na 24 weken behandelen een verbetering te zien in de algemene gezondheidstoestand (ruxolitinib +12.3 versus placebo -3,4; p<0,0001) en in de functionele subschalen in de ruxolitinib groep in vergelijking met de placebo groep. Een uitzondering hierop vormt de subschaal cognitief functioneren.²² In een recente publicatie is de positieve effecten van ruxolitinib op de *patient-reported outcomes*, zoals de TSS en EORTC QLQ-C30 scores in de COMFORT 1 populatie beschreven.³⁰

De data over de kwaliteit van leven met behulp van EORTC QLQ-C30 werd ondersteund door de FACT-Lym scores. Zowel de totale score, als de FACT-TOI (*trial outcome index*) score zijn verbeterd ten opzichte van de baseline bij de ruxolitinib groep.

Een belangrijke kanttekening bij de interpretatie van deze data is het feit dat zowel de EORTC QLQ-C30 als de FACT-Lym vragenlijsten niet gevalideerd zijn bij MF patiënten.

Verder heeft de COMFORT 2 studie een open label opzet. Eventuele bias kan hierdoor niet worden uitgesloten. Bij een zelf in te vullen vragenlijst is de mogelijke vertekening van de resultaten zeker een belangrijk aandachtspunt. Dit maakt het interpreteren van de gegevens over de KvL (en ook over de symptomenscores) bij een open label studie lastig.

In de COMFORT 1 studie (wel dubbel blind van opzet) is de situatie gecompliceerd omdat de typische bijwerkingen van ruxolitinib (zoals trombocytopenie) zo frequent voorkomen. De blinding is in dat geval lastig te handhaven.

Ook al zijn er kanttekeningen te plaatsen bij beide KvL instrumenten; de gevonden resultaten wijzen wel consistent in dezelfde richting ten gunste van de ruxolitinib groep.

Conclusie

De effecten van ruxolitinib bij de behandeling van de symptomen bij myelofibrose zijn onderzocht in 2 direct vergelijkende studies bij patiënten met intermediair-2 en hoogrisico (ten minste 2 risicofactoren, IPSS \geq 2).

- Na 48 weken behandeling wordt een significante verkleining van het miltvolume van ten minste 35% gemeten bij 28% van de patiënten in de ruxolitinib groep en 0% in de controle groep met best beschikbare therapie ($p < 0,001$). Dit effect is ook te zien in de studie waarbij ruxolitinib wordt vergeleken met placebo (32 weken follow-up; 41,9% in de ruxolitinib groep versus 0,7% in de placebo groep; $p < 0,0001$).
- De totale symptomenscore (TSS), zoals gemeten met behulp van de MFSAF, is gunstiger voor de ruxolitinib groep dan de placebo groep. Na 24 weken heeft 45,9% van de patiënten in de interventiegroep \geq 50% afname van de TSS, bij de placebo groep is dat percentage 5,3 ($p < 0,001$). De gemeten symptomen omvatten onder andere buikklasten (bijvoorbeeld door miltvergroting) en nachtzweeten (constitueel symptoom). Hematologische afwijkingen, zoals anemie of trombocytopenie, zijn niet bij deze symptomenscore meegenomen.
- Er is een verbetering in kwaliteit van leven gemeten. De groep die behandeld is met ruxolitinib scoorde beter in de EORTC QLQ-C30 en de FACT-lym vragenlijsten.
- Een behandeling met ruxolitinib leidt niet tot een overlevingsvoordeel. Er kan geen significant verschil in de overleving worden aangetoond tussen beide groepen.

3b Ongunstige effecten

Bij de bespreking van de ongunstige effecten is gebruik gemaakt van de EPAR van Jakavi®. Naast de 2 fase 3 studies (COMFORT 1 en 2) omvat deze ook gegevens van andere studies (1 fase 1-2 studie en 3 fase 2 studies). Tabel 6 laat de meest frequente en ernstige bijwerkingen zien van de direct vergelijkende fase 3 studies.

Evidentie.

Tabel 9. Bijwerkingen van ruxolitinib en vergeleken behandelingen.^{16, 15, 22}

	COMFORT 1 studie Ruxolitinib vs placebo	COMFORT 2 studie Ruxolitinib vs BAT
Meest frequent:		
- hematologisch	Anemie (96,1% vs 86,8%) trombocytopenie (69,7% vs 30,5%) Bloeding (32,6%)*	Anemie (82% vs 49%) \$ Trombocytopenie (66% vs 26%)\$
	verhoogd alanine aminotransferase (26,9%)* verhoogd aspartaat aminotransferase (19,3%)*	
- niet-hematologisch	Abdominale pijn (10,3% vs 41,1%) Vermoeidheid (25,2% vs 33,8%)	Diarree (23% vs 12%) Perifeer oedeem (22% vs 26%) Dyspneu (16% vs 18%)
Ernstig (CTCAE# graad 3 of 4):		
	Anemie (45,2% vs 19,2%) trombocytopenie (12,9% vs 1,3%) neutropenie (7,1% vs 2,0%) bloeding (4,7%)*	Anemie (5% vs 4%) Dyspneu (1% vs 4%) Pneumonie (1% vs 5%) Abdominaal pijn (2% vs 1%) Actinisch keratose, ascites, peritoneaal bloeding, respiratoir falen (allen: 0% vs 3%)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

* Bron: EPAR Jakavi®, percentages in de ruxolitinib groep.

\$ Het artikel van Harrison et al. [15] geeft alleen aan dat trombocytopenie en anemie vaker wordt gezien in de ruxolitinib dan de BAT groep, een percentage werd echter niet gegeven. De vermelde percentages zijn afkomstig van het vergoedingsdossier van de registratiehouder.

Volgens de EPAR²² was de algehele blootstelling aan ruxolitinib in de MF populatie 448,8 patiëntjaren. In totaal zijn in de COMFORT 1 en COMFORT 2 studies 291 patiënten gedurende minstens 9 maanden (39 weken) behandeld met dit middel.

Bij patiënten die behandeld zijn met ruxolitinib waren de meest gemelde hematologische bijwerkingen anemie (82,4%), trombocytopenie (69,8%), bloedingen (inclusief intracraniaal/ gastro-intestinaal/ blauwe plekken/ andere bloedingen; 32,6%) en neutropenie (15,6%). Deze effecten zijn dosisgebonden.^{22, 23} Ernstige graad 3-4 bijwerking bij de ruxolitinib groep zijn anemie (42,5%), trombocytopenie (11,3%), neutropenie (6,6%) en bloedingen (4,7%).

De drie meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren blauwe plekken (21,3%), duizeligheid (15%) en hoofdpijn (13,9%). Een verhoogde alanine aminotransferase (26,9%), verhoogd aspartaat aminotransferase (19,3%) en hypercholesterolemie (16,6%) zijn meest frequente melding van laboratoriumafwijkingen.

Infecties zijn vaker waargenomen in de ruxolitinib groep. De frequenties zijn 38,1% in de COMFORT 1 studie en 63,7% in de COMFORT 2 studie versus 41,7% en 42,5% in de controle groepen. Graad 3-4 infecties komen ongeveer even vaak voor beide onderzoeksgroepen. Verder is tuberculose gemeld bij 3 patiënten uit de ruxolitinib groep, ook de frequentie van Herpes zoster was hoger in de interventie groep (3,3%) in vergelijking met de controlegroepen (0,4% gepoold).

Gewichtstoename is vaker gemeten in de ruxolitinib groep (9,0% vs 1,3% in de COMFORT 1 studie en 11,0% vs 1,4% in de COMFORT 2 studie). Het lichaamsgewicht in de interventiegroep nam toe met 4,43 kg gemeten in vergelijking met +0,03 kg in de BAT groep. Bij 50% van de patiënten met gewichtstoename was er een normale nierfunctie en geen sprake van oedeem of vochtretentie. De gewichtstoename lijkt eerder een gunstig dan een ongunstig effect van ruxolitinib te zijn.

De meest gerapporteerde bijwerkingen die dosisverlaging of onderbreking van de behandeling met zich meebrengen zijn hematologisch van aard: trombocytopenie (34,9%), verlaagd aantal plaatjes (7,6%) en anemie (5,3%). Deze afwijkingen zijn te verhelpen door een dosisaanpassing en/of transfusies. 60,6% van de met ruxolitinib behandelde patiënten en 37,7% in de controle groep hebben een bloedtransfusie (RBC) gekregen in de COMFORT 1 studie. In de COMFORT 2 studie zijn deze percentages respectievelijk 53,4% en 41,1%.

Er zijn iets meer mensen uit de ruxolitinib groep die de behandeling staken door bijwerkingen in vergelijking met de controle groep. In de COMFORT 2 studie gaat het om 8% uit de ruxolitinib groep en 5% uit de BAT groep. In de COMFORT 1 studie zijn deze percentages 11% en 10,6%. Na een follow-up van 12 maanden (COMFORT 1) of 14 maanden (COMFORT 2) zijn 13 en 11 mensen uit de ruxolitinib overleden, in de bijhorende controle groepen zijn dat 24 en 4 mensen. Omdat de studies niet primair zijn ontworpen om verschil in overleving te bepalen kan hieruit geen eenduidige conclusie worden getrokken.

Discussie

De meest frequent gemelde bijwerking van ruxolitinib is cytopenie, en dan met name trombocytopenie en anemie. Deze hematologische bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en is een direct gevolg van het werkingsmechanisme van JAK-remming. Om die reden dient een complete bloedtelling, inclusief een differentiële witte bloedceltelling, regelmatig te worden uitgevoerd. Trombocytopenie is vaak reversibel en is beheersbaar door de dosis te verlagen of tijdelijk de behandeling met ruxolitinib te staken. Anemie kan hersteld worden via RBC transfusie. Er is maar een klein deel van de patiënten die de behandeling staken door bijwerkingen.

Ook een hogere frequentie van infecties (tuberculose en herpes zoster) kan voortvloeien uit de JAK-remming. Een behandeling met ruxolitinib dient daarom niet te worden gestart totdat actieve infecties afdoende zijn behandeld.

Ruxolitinib gebruikers hebben een verhoogde kans op bloeding en blauwe plekken. Het mechanisme hiervoor is niet volledig bekend. Niet alleen de trombocytopenie, maar ook de verminderde functie van de bloedplaatjes (geassocieerd met de ziekte MF) of mogelijk andere mechanismen zoals vasculaire veranderingen/endotheel activatie door ruxolitinib kunnen hiertoe bijdragen.

Conclusie

Trombocytopenie en anemie zijn de meest frequente bijwerking die zijn gerapporteerd in de klinische studies. Gezien het werkingsmechanisme van ruxolitinib is cytopenie een te verwachten effect. Deze bijwerkingen zijn beheersbaar door een dosisaanpassing of transfusie.

3c1 Ervaring

Tabel 10. Ervaring met ruxolitinib en vergeleken behandelingen*

	<i>ruxolitinib</i>	<i>BAT</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		X
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Ruxolitinib (Jakavi®) is in augustus 2012 door de EMA geregistreerd als weesgeneesmiddel en toegelaten tot de Nederlandse markt. De ervaring met dit middel is beperkt tot klinische onderzoeken. In totaal zijn, tot en met de registratiefase, 617 patiënten met ruxolitinib behandeld. De blootstelling aan ruxolitinib in de myelofibrose populatie bedroeg 448,8 patiëntjaren en de mediane duur van blootstelling was 10,5 maanden (range: 0,03 – 30,19 maanden). De blootstelling aan ruxolitinib in de gehele oncologische populatie bedroeg 552,8 patiëntjaren. De mediane duur van blootstelling was 10,8 maanden (range: 0,03 – 30,19 maanden).²²

In de studie (COMFORT 2) worden als best beschikbare therapie (BAT) gebruikt: hydroxycarbamide, anagrelide, (methyl)predniso(lo)n, epoëtine alfa, thalidomide/lenalidomide, purine-analogen; danazol, interferon, melfalan, cytarabine en geen behandeling. De meeste middelen zijn langer dan 10 jaar op de markt. Lenalidomide (2007), anagrelide (2004) en hydroxycarbamide (2007) zijn korter dan 10 jaar als geneesmiddel geregistreerd. Met de meeste middelen uit de groep van best beschikbare therapieën is de ervaring ruim.

Conclusie

De ervaring van ruxolitinib bij myelofibrose is beperkt. Met de meeste vergelijkende behandelingen (best beschikbare therapieën) is de ervaring ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Bij zwangerschap en borstvoeding (geen gegevens beschikbaar). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

Specifieke groepen:

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine klaring <30 ml/min) wordt aanbevolen de startdosering te verlagen (met ongeveer 50%) en de tweemaal daagse toediening te handhaven. Voor patiënten met een nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergaan (*end stage renal disease*) wordt aanbevolen om ruxolitinib toe te dienen in een enkele dosering van 15 of 20 mg (op basis van het aantal bloedplaatjes) op de dag van en volgend op de hemodialyse.

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen wordt aanbevolen de startdosering met ongeveer 50% te verlagen en de tweemaal daagse toediening te handhaven.

De veiligheid en werkzaamheid van ruxolitinib bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij oudere patiënten (≥65 jaar) zijn er geen additionele aanbevelingen voor aanpassing van de dosering.

Interacties:

- Indien ruxolitinib samen met sterke CYP3A4-remmers of tweevoudige remmers van CYP3A4- en CYP2C9-enzymen (bv. fluconazol) moet worden toegediend, moet de eenheidsdosis met ongeveer 50% worden verlaagd, tweemaal daags toe te dienen.

- In theorie bestaat er een potentiële interactie tussen ruxolitinib en hematopoëtische groeifactoren (zoals erythropoëtine en G-CSF). Bij toediening van zowel ruxolitinib als hematopoëtische groeifactoren wordt de JAK-STAT signaal cascade beïnvloed. Het gelijktijdig gebruiken van ruxolitinib en cytoreductieve therapieën of hematopoëtische groeifactoren is niet onderzocht.

Waarschuwingen en voorzorgen:

- Een behandeling met ruxolitinib kan hematologische geneesmiddelenbijwerkingen veroorzaken waaronder trombocytopenie, anemie en neutropenie. Patiënt regelmatig monitoren via een complete bloedtelling met inbegrip van een differentiële witte bloedceltelling en zo nodig de dosering aanpassen. Bij een trombocyten aantal < 50.000/mm³ of bij neutrofielen <500/ mm³ dient de behandeling (tijdelijk) te worden gestaakt.
- Behandeling niet starten voordat actieve infecties zijn verdwenen.
- Na onderbreking of staken van de behandeling kunnen de symptomen van myelofibrose terugkomen over een periode van ongeveer één week. Er zijn gevallen bekend van patiënten die na staken van ruxolitinib ernstigere complicaties hebben vertoond, vooral in geval van een acute bijkomende ziekte. Voor de zekerheid kan de dosering geleidelijk worden verlaagd.

Conclusie

Ruxolitinib wordt niet aanbevolen bij kinderen, tijdens zwangerschap of bij het geven van borstvoeding. Bij patiënten met ernstig nierfalen of leverfunctiestoornissen dient de ruxolitinib dosering te worden verlaagd. Interactie kan optreden tussen ruxolitinib en sterke remmers van CYP3A4. Theoretisch is ook interactie mogelijk tussen ruxolitinib en hematopoëtische groeifactoren.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 11. Gebruiksgemak van ruxolitinib en vergeleken behandelingen

	<i>ruxolitinib</i>	<i>BAT</i>	<i>placebo</i>
toedieningswijze	oraal	oraal en parenteraal	oraal
toedieningsfrequentie	2X/dag	divers	

Conclusie

Ruxolitinib wordt oraal toegediend.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten primaire myelofibrose, secundaire myelofibrose na polycythaemia vera, of secundaire myelofibrose na essentiële trombocytemie met intermediair-2 en hoogrisico (IPSS ≥ 2) heeft ruxolitinib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo of best beschikbare medicamenteuze therapie.

Een behandeling met ruxolitinib leidt tot een verkleining van de vergrote milt, een verbetering in de MFSAF symptomenscore en een verbetering in de kwaliteit van leven. Bestaande anemie en trombocytopenie verbeteren niet. Er is ook geen overlevingsvoordeel waargenomen.

De belangrijkste bijwerking van ruxolitinib is cytopenie (met name trombopenie en anemie). Deze ongunstige effecten zijn gelieerd aan het werkingsmechanisme van het middel en zijn beheersbaar.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de Commissie Geneesmiddelen

4a Claim van de fabrikant

“Ruxolitinib is de eerste ziektespecifieke medicamenteuze behandeloptie die beschikbaar komt voor patiënten met myelofibrose in Nederland. Bij de behandeling van primaire en secundaire myelofibrose heeft ruxolitinib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaard behandeling, gedefinieerd als best mogelijke therapie (BAT).”

4b Oordeel commissie over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met myelofibrose met verhoogde risico (IPSS \geq 2) heeft ruxolitinib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo of best beschikbare medicamenteuze therapie. Een behandeling met ruxolitinib leidt tot een verkleining van de vergrote milt, een verbetering in de MFSAF symptomenscore en een verbetering in de kwaliteit van leven. Bestaande anemie en trombocytopenie verbeteren niet. Er is ook geen overlevingsvoordeel waargenomen. De belangrijkste bijwerking van ruxolitinib is cytopenie (met name trombocytopenie en anemie). Deze ongunstige effecten zijn gelieerd aan het werkingsmechanisme van het middel en zijn beheersbaar.

5. Literatuur

- ¹ Te Boekhorst PAW, Levi MD, Raymakers REG et al. Richtlijn diagnostiek en behandeling van essentiële trombocytose, polycythaemia vera en primaire myelofibrose. *Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:64-79. Via: <http://www.aries.nl/artikelen.1206.lynkx?edition=&author=&title=myelofibrose&keyword=&free=&event=search&tijdschrift=ntvh> of <http://www.hematologienederland.nl/node/388>
- ² Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51. Epub 2009 Apr 8. Review. PubMed PMID: 19357394. Via <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2009/04/08/blood-2009-03-209262.full.pdf>
- ³ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901
- ⁴ Cijfers over kanker. Geraadpleegd op 16-11-2012 via http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img50a640f11b9da
- ⁵ Nederlandse Vereniging voor Hematologie via <http://www.hematologienederland.nl/myelofibrose>
- ⁶ Public summary of opinion on orphan designation for (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of chronic idiopathic myelofibrosis. *EMA 07-11-2008*.
- ⁷ Public summary of opinion on orphan designation for (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. *EMA 03-04-2009*.
- ⁸ CBS. Geraadpleegd op 15 januari 2013 via <http://www.cbs.nl/nl-nl/menu/themas/bevolking/cijfers/extra/bevolkingsteller.htm>
- ⁹ Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22:905-914
- ¹⁰ Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-1708.
- ¹¹ Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-397.
- ¹² Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):761-70. Epub 2011 Jan 4. PubMed PMID: 21205761. Via <http://jco.ascopubs.org/content/29/6/761.full.pdf+html>
- ¹³ CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (14-12-2006). London, EMEA/CHMP, 2006. CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2. Geraadpleegd in november 2012 via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf
- ¹⁴ Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (CPMP/EWP/205/95 Rev. 3) on Confirmatory studies in Haematological Malignancies (18 februari 2010). London: EMA/CHMP, 2010. Geraadpleegd in november 2012 via: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074949.pdf

- ¹⁵ Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98. PubMed PMID: 22375970. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110556>
- ¹⁶ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807. PubMed PMID: 22375971.
- ¹⁷ Studieprotocol COMFORT 1 studie. Geraadpleegd in november 2012 via <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00952289>
- ¹⁸ Studieprotocol COMFORT 2 studie. Geraadpleegd in november 2012 via <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00934544?term=ruxolitinib+AND+BAT&rank=1>
- ¹⁹ Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1117-27. PubMed PMID: 20843246. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1002028> + correspondenties hierover.
- ²⁰ Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1455-7.
- ²¹ Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2011 Dec;86(12):1188-91. Epub 2011 Oct 27. PubMed PMID: 22034658; PubMed Central PMCID: PMC3228619. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0025-6196/PIIS0025619611652567.pdf>
- ²² European Medicine Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Jakavi®/ruxolitinib. London, 23-08-2012. Geraadpleegd in november 2012 via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf
- ²³ European Medicine Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) Jakavi®/ruxolitinib. London, 23-08-2012. Geraadpleegd in november 2012 via: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf
- ²⁴ Craig D, Neilson A, Rose M, Wade R, Stirk L, Rodriguez-Lopez R, Bowen D, Woolacott, N. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: A Single Technology Appraisal. CRD and CHE Technology Assessment Group, 2012. Geraadpleegd op 15 februari via: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/615/Consultation/EvaluationReport/EvidenceReviewGroupReport/pdf/English>, inclusief erratum (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13687/62719/62719.pdf>).
- ²⁵ Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, Tan AD, Atherton PJ, Sloan JA, Tefferi A. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):68-76. PubMed PMID: 17123268.
- ²⁶ Food and Drug Administration. Full prescribing information Jakafi™ (ruxolitinib). 16-11-2011. Silver Spring, MD, USA. Geraadpleegd in november 2012 via: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm280155.htm> of http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf
- ²⁷ Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, Saber H, Lu HL, Rothmann MD, Brar S, Wang J, Garnett C, Bullock J, Burke LB, Rahman A, Sridhara R, Farrell A, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 15;18(12):3212-7. Epub 2012 Apr 27. PubMed PMID: 22544377.
- ²⁸ CVZ. GIP-databank. Diemen. Geraadpleegd op 16-01-2013 via: <http://www.gipdatabank.nl/index.asp?schermb=zoek&scherm>
- ²⁹ Supplement bij COMFORT 2 studie (Harrison et al. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98). Geraadpleegd in november 2012 via: <http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110556&viewType=Popup&viewClass=Suppl>
- ³⁰ Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sandor V, Levy RS, Kantarjian HM,

Verstovsek S. Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285-92. doi: 10.1200/JCO.2012.44.4489. Epub 2013 Feb 19. PubMed PMID: 23423753.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke adviesraad vastgesteld in zijn vergadering van 22 april 2013.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 E van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

FK advies

Bij degene die niet in aanmerking komt voor een stamceltransplantatie is de behandeling van myelofibrose gericht op het voorkomen van eventuele trombo-embolische complicaties en op symptomatische behandeling van optredende anemie, pancytopenie en extramedullaire hematopoëse, zoals splenomegalie. Hiervoor is geen standaardbehandeling aangewezen.

Indien de splenomegalie ten gevolge van myelofibrose symptomatisch wordt en een behandeling behoeft, kan ruxolitinib als cytoreductieve therapie worden ingezet. In vergelijking met placebo of andere gangbare behandelingen leidt de behandeling met ruxolitinib tot een significante verkleining van de vergrote milt en een verbetering in kwaliteit van leven. Andere symptomen zoals anemie en trombocytopenie verbeteren niet, er is ook geen overlevingsvoordeel aangetoond.

Farmaco Economisch rapport ruxolitinib (Jakavi®)

Samenvatting

De Commissie Geneesmiddelen heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ruxolitinib (Jakavi®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Economische evaluatie	De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van één jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 35 jaar.
Vergelijkende behandeling	In de economische evaluatie is ruxolitinib vergeleken met best beschikbare medicamenteuze behandeling (Best Available Treatment: BAT).
Effecten	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. De aanvrager rapporteert een gezondheidswinst van 2.63 QALY per patiënt door inzet van ruxolitinib. De gezondheidswinst is 1.01 QALY per patiënt ten opzichte van BAT.
Kosten	In het model zijn directe medische kosten en directe niet-medische kosten opgenomen. De gerapporteerde gemiddelde kosten per patiënt bedragen € 120.434. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 80.642 ten opzichte van de kosten bij BAT.
Doelmatigheid	De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €87.723 per LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio (ICER) van €79.476 per QALY ten opzichte van BAT.
Eindconclusie	<p>De aanvrager claimt dat behandeling met ruxolitinib een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van myelofibrose. De CG concludeert dat de kosteneffectiviteit van ruxolitinib bij de behandeling van myelofibrose onvoldoende onderbouwd is. De CG heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:</p> <ul style="list-style-type: none">- Een gezondheidstoestand gebaseerd op een relatieve uitkomstmaat bij een heterogene populatie kan resulteren in een niet homogene Markov gezondheidstoestand waardoor het model niet valide is.- De onderbouwing van overlevingsverschillen. Er is op basis van de resultaten uit fase 3 studies onvoldoende duidelijkheid over overlevingswinst voor ruxolitinib t.o.v. BAT. Voor de bepaling van de overlevingsverschillen in de modellering zijn in plaats daarvan data uit een fase 1/2 studie van onvoldoende kwaliteit gebruikt.- De utiliteiten gebruikt in het model zijn onvoldoende onderbouwd.

Inleiding

Ruxolitinib, een nieuwe orale JAK 1/2 remmer, is geïndiceerd voor behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primair myelofibrose (ook chronische idiopathische myelofibrose genoemd), post-polycythaemia vera-myelofibrose of post-essentiële trombocytemie-myelofibrose (secundair myelofibrose). De EMA heeft deze indicaties gekenmerkt als weesindicatie^{1,2}. De aanvrager heeft een economische evaluatie opgesteld om de doelmatigheid van ruxolitinib bij de behandeling van deze aandoening vast te stellen. Hiervoor zijn de kosten en effecten van de behandeling gesimuleerd aan de hand van een modelstudie.

Uitgangspunten beoordeling

1.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling.

De aanvrager heeft in de economische evaluatie ruxolitinib vergeleken met best beschikbare behandeling (Best Available Treatment: BAT). De definitie van BAT is zoals gebruikt in de Europese fase 3 registratiestudie COMFORT-2⁴, waarin patiënten gerandomiseerd werden om ruxolitinib of BAT te krijgen. Wat behandeling met BAT inhield werd door de behandelend arts per patiënt bepaald en bestond uit geen medicatie (afwachtende behandeling) of een combinatie van de volgende farmaceutische behandelingen: antineoplastische agentia (hydroxyureum en anagrelide), glucocorticoiden (methyl)predniso(lo)n, epoëtine alfa, thalidomide/lenalidomide, purine-analogen; danazol, interferon, melfalan en cytarabine.

Discussie: Volgens de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) komt bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij patiënten met (primair en secundair) myelofibrose en cytoreductieve therapie of een symptoomverlagende behandeling in aanmerking³. Alle behandelingen die als BAT zijn gebruikt in de COMFORT-2 klinische studie zijn niet geregistreerd voor een toepassing bij myelofibrose. Hydroxyureum, anagrelide en interferon zijn cytoreductieve therapieën. Glucocorticoïde, epoëtine alfa, thalidomide/lenalidomide en danazol zijn gericht op symptoombestrijding. Volgens de Nederlandse behandelrichtlijn kan busulfan ook als een cytoreductieve behandeling worden toegepast. Maar deze behandeling is echter niet als BAT opgenomen in de COMFORT 2 studie. Busulfan (Myleran®) is het enige geneesmiddel dat in Nederland ook is geregistreerd voor de behandeling van myelofibrose. De werking van dit middel is met name myelosuppressief. Busulfan oraal wordt echter nauwelijks toegepast in de Nederlandse praktijk.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

1.b. Studiepopulatie

De gemodelleerde populatie is gebaseerd op de studiepulatie van de Europese fase 3 registratiestudie COMFORT-2⁴, welke vergelijkbaar is met de patiëntenpopulatie waarvoor een indicatie is verkregen. De populatie bestaat uit primaire en secundaire myelofibrose patiënten met een vergrote milt met een risico profiel matig-2 (2 IPSS prognostische factors) of hoog (≥ IPSS prognostische factors) zoals beschreven door Cervantes et al⁵. De vijf IPSS prognostische factors zijn: leeftijd > 65 jaar, hemoglobine <10g/dL, >25x10⁹ leukocyten/L, ≥1% circulerende myeloblasten en aanwezigheid van constitutionele symptomen.

Conclusie: De CG kan zich vinden in het gekozen studiepulatie.

1.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden^{6,12}.

Voor de gerapporteerde kosteneffectiviteitsstudie heeft de aanvrager inderdaad een maatschappelijk perspectief gekozen voor kosten en baten.

Conclusie: De CG kan zich vinden in het gekozen perspectief.

1.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Uitgangspunt voor effectiviteitdata voor het model zijn de 24-weeks resultaten van het percentage patiënten met tenminste 35% verkleining van de milt, terwijl in de COMFORT-2 studie patiënten langer zijn doorbehandeld (het primaire eindpunt was tenminste 35% verkleining van de milt op 48 weken)⁴. De cycluslengte in het model is 12 weken. Dit komt overeen met de frequentie van beoordelen was in de COMFORT-2 studie. De tijdshorizon in het model is levenslang (35 jaar). In de probabilistische gevoeligheidsanalyse is de tijdshorizon gevarieerd (24, 48, 96 en 144 weken).

Discussie: De cycluslengte, levenslange tijdshorizon en behandelduur sluiten goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. De COMFORT-2 studie had als primaire eindpunt tenminste 35% verkleining van de milt op 48 weken. Uitgangspunt voor de effectiviteitdata voor het model zijn de 24-weeks resultaten van het percentage patiënten met tenminste 35% verkleining van de milt. Dit is zo gekozen omdat in de pivotal studies aangetoond is dat patiënten die reageren dit al gedaan hebben op 24 weken, zoals opgenomen in de SmPC.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

1.e. Modelling

De aanvrager heeft gebruik gemaakt van een Markov model om de kosten en effecten over de langere termijn te voorspellen.

Discussie: Vanwege het ontbreken van gegevens over de lange termijn effecten van behandeling en vanwege de te korte tijdshorizon van de beschikbare klinische studies is het gebruik van een modelleringstudie gerechtvaardigd.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de keuze voor modellering.

Methoden

1.f. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

In geval van een gelijke therapeutische waarde met een ander middel volstaat ook een kostenminimalisatieanalyse (KMA).

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met ruxolitinib aan te kunnen tonen.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

1.g. Effectparameters

Beschrijving: De effecten van de te vergelijken behandelingen worden uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY).

Utiliteiten

Het model bevat vier gezondheidstoestanden waarvoor utiliteiten bepaald moeten worden: 'responder', 'non-responder', 'complications of splenomegaly', en 'death' (zie ook figuur 1 beneden), waarbij de utiliteit van 'death' nul is.

De aanvrager toont aan dmv een literatuuronderzoek dat er geen data gepubliceerd zijn mbt de utiliteiten van myelofibrosepatiënten. Om de utiliteit van de gezondheidstoestanden 'responder' en 'non-responder' te bepalen heeft de aanvrager getracht met de kwaliteit van leven (KvL) data uit de twee pivotal studies (COMFORT-1 en 2), bij afwezigheid van EQ-5D data, de aanwezige KvL data (verkregen uit EORTC, MSAF en FACT-lym vragenlijsten) te mappen naar EQ-5D scores. Het is echter niet gelukt om alle aspecten van de ziekte te mappen in EQ-5D scores en zo utiliteiten te bepalen, mede doordat het aantal patiënten dat KvL vragenlijsten invulde sterk afnam naarmate de studieduur toenam. De aanvrager heeft vervolgens een studie gedaan waarin de verschillende gezondheidsstaten die overeenkomen met staten zoals nodig voor het economisch model en zoals

aanwezig in de klinische data werden voorgelegd aan een steekproef (N=116) uit de algemene Australische populatie. Deze personen gaven vervolgens een waardering aan de verschillende gezondheidsstaten dmv Standard Gamble (SG), waarna de utiliteiten voor 'responder' (patiënten behandeld met ruxolitinib op 24 weken) en 'non-responder' (patiënten behandeld met BAT op 24 weken) berekend konden worden (tabel 1).

Patiënten in het model komen in de gezondheidstoestand 'complications of splenomegaly' in het geval van een complicatie door splenomegalie, alleen te bereiken vanuit de gezondheidstoestand 'non-responders' (wat resulteert in een splenectomie, bestraling van de milt of vasculaire events). De aanvrager neemt aan dat dit een milde disutiliteit meebrengt van 10% (dus -0.044 ten opzichte van de utiliteit van 'non-responders', zie tabel 1).

De aanvrager heeft disutiliteiten van bijwerkingen zoals in tabel 1 aangegeven toegepast. Het voorkomen van bijwerkingen was meegenomen zoals gezien in de COMFORT-2 studie⁴. Aangenomen is dat de bijwerkingen binnen dezelfde cyclus behandeld wordt.

Leukemische transformatie (LT) is deel van het natuurlijk beloop van myelofibrose met invloed op de overleving en kwaliteit van leven van de patiënten. Hoewel LT nog niet goed bestudeerd is in myelofibrose is dit toch geïncorporeerd in het model. Data uit een fase 1/2 studie⁷ liet een klein verschil zien in transformatie voor patiënten op ruxolitinib (0.036 per jaar) en patiënten uit een historisch cohort (0.038 per jaar), wat meegenomen is in het model.

Tabel 1 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model.

baseline utiliteit	Utiliteit		bron
	waarde	95% CI	
'responder'	0.82	0,79-0,85	Data on file
'non-responder'	0.44	0,39-0,49	Data on file
'death'	0		
'complications of splenomegaly'			
'splenectomy'	-0.044	Nb	Aanname -10%
'splenic irradiation'	-0.044	Nb	Aanname -10%
'vascular event'	-0.044	Nb	Aanname -10%
Disutiliteit van bijwerkingen			
Vermoeidheid	-0,094		Gemiddelde Lloyd et al ⁸ , Nafees et al. ⁹
Misselijkheid / Overgeven	-0,076		Gemiddelde Lloyd et al ⁸ . en Nafees et al. ⁹
Diarree	-0,047		Nafees et al. ⁹
Anaemie	-0,125		Lloyd et al. ⁸
Thrombocytopenia	-0,090		Nafees et al. ⁹
Longontsteking	-0,145		Gemiddelde Gould et al. ¹⁰ en Treasure et al. ¹¹
Asthenia (zwakheid)	-0,094		Aangenomen gelijk te zijn aan vermoeidheid
Stomatitis/gastroenteritis	-0,076		Gemiddelde Lloyd et al. ⁸ en Nafees et al. ⁹

Discussie:

- De CG vindt de methode waarop de utiliteiten voor 'responders' en 'non-responders' bepaald zijn onvoldoende. De koppeling van de utiliteiten aan de gezondheidstoestanden. Het is uit het studierapport niet op te maken hoe de aan de respondenten voorgelegde gezondheidsstaten zijn vastgesteld. Het is onduidelijk of de beschrijvingen van de gezondheidstoestanden, zoals die gebruikt zijn in de nieuwe Australische waarderingsstudie, passen bij de toestanden in het model responder of nonresponder: hebben alle responders (gemiddeld) toestand A en alle nonresponders toestand (gemiddeld) B zoals gemeld in de appendix? De beschrijving van die gezondheidstoestanden is een klinische impressie, geen empirisch vastgestelde observatie. De klinische impressie bepaalt de verschillen in waarde van de toestanden. Die subjectiviteit (invloed van de onderzoekers) ondermijnt de validiteit van de studie, ook al omdat de opgevoerde verschillen groot zijn (ongeveer 0,4).
- Andere minder belangrijke commentaren van de CG waren:
 - De studie is niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift
 - Er wordt aangenomen dat de Australische populatie dezelfde waardering (utiliteiten) geeft als de Nederlandse populatie.
- Er wordt aangenomen dat de disutiliteit van complicaties door splenomegalie 10% van de utiliteit van 'non-responders' is. Er wordt geen onderbouwing gegeven voor deze keuze. Het is niet duidelijk of er in de literatuur data beschikbaar zijn over (dis)utiliteiten met betrekking tot deze events. Het is bijvoorbeeld goed mogelijk dat op het moment dat een patiënt een splenectomie heeft er een (aanzienlijke) disutiliteit is door de operatie, maar dat

nadat de milt verwijderd is er juist een positieve utiliteit is ten opzichte van de 'non-responder'- utiliteit.

- De CG vindt het correct dat LT is meegenomen in het model. De berekening van het vóórkomen van LT brengt onzekerheid met zich mee want die is gebaseerd op een onvoldoende geklasseerde fase 1/2 studie.

Conclusie: De CG kan zich niet vinden in de gebruikte utiliteiten.

1.h. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft directe medische kosten en directe niet-medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn de volgende kostensoorten in de analyse meegenomen. Een samenvatting van de gebruikte kosten zijn te vinden in tabel 2.

1. Geneesmiddelenkosten

- Ruxolitinib: De aanbevolen dosis is 30 mg per dag. In de COMFORT-2 studie was de gemiddelde dosis 31 mg per dag. In het model is aangenomen dat een patiënt die ruxolitinib krijgt dagelijks twee tabletten van 15 mg a €68 (AIP) neemt. Per 28 dagen is dit €3.808 en per cyclus (van 12 weken) €11.424 (tabel 3).
- BAT: Om een schatting van de kosten van BAT te maken, die bestaat uit verschillende mogelijke behandelingen, heeft de aanvrager de data uit de COMFORT-2 studie genomen met betrekking tot de verdeling van de verschillende behandelingen over de patiënten die BAT kregen. Een Nederlands klinisch expert heeft bevestigd dat deze verdeling overeenkomt met de Nederlandse praktijk. Nederlandse prijzen voor geneesmiddelen zijn in de Z-index of op www.medicijnkosten.nl opgezocht. Er zijn gewogen gemiddelde kosten berekend per 28 dagen van €285,18 wat per cyclus €855,54 is. Toedieningskosten zoals beschreven in de kostenhandleiding¹² zijn meegenomen voor invasieve interventies en met een gewogen gemiddelde van €66,60 per 28 dagen en €199,80 per cyclus. Totale kosten per cyclus voor BAT komen zo op €1.055,34 (tabel 3).

2. Medische consultaties: De aanvrager heeft aangenomen dat de kosten voor medische consultaties verschillend zijn tussen patiënten in de 'responder' groep en 'non-responder' groep, met name door verschillen in ligdagen. De schattingen van kosten met betrekking tot medische consultaties zijn gedaan door middel van expert opinie. Naar aanleiding van de opinie van drie behandelend klinisch experts schat de aanvrager dat voor beide groepen dat er vier academische polikliniekbezoeken per cyclus zijn. De klinisch experts geven aan dat zij verwachten dat 'responders' niet gehospitaliseerd hoeven te worden en dat circa 20% van de 'non-responders' gehospitaliseerd moeten worden tijdens hun palliatieve behandeling. De kosten voor academisch polikliniekbezoek en ligdagen worden uit de kostenhandleiding¹² gehaald en geconverteerd naar Euro's in 2013. De kosten per cyclus met betrekking tot medische consultaties komt volgens de aanvrager zo op €584 voor 'responders' en €1.456 voor 'non-responders'.

3. Kosten verbonden aan complicaties splenomegalie: Belangrijkste complicaties door splenomegalie zijn vasculaire events en de noodzaak tot interventies zoals splenectomie en bestraling van de milt. Naar aanleiding van ongepubliceerde Amerikaanse statusonderzoek is in het model aangenomen dat jaarlijks dat 3,23% van de patiënten splenectomie en 1,85% bestraling van de milt ondergaan. Nederlandse experts gaven bij navraag aan dat splenectomie weinig voorkomt in de praktijk en bestraling vrijwel helemaal niet. Data over vasculaire events zijn niet beschikbaar en zijn in het model gezet op jaarlijks 1,85% van de patiënten (gelijk aan miltbestraling). De kosten voor behandeling van deze complicaties in Nederland zijn gebaseerd op expert opinie en berekend met kostendata uit de kostenhandleiding¹², DBC-tarieven, farmacotherapeutisch kompas, medicijnkosten.nl en RIVM richtlijnen¹³. Totale kosten voor een patiënt met splenectomie zijn zo door de aanvrager geschat op €5.700,47, voor een patiënt die bestraling van de milt nodig heeft op €1.362,84 en voor een patiënt met vasculaire events op

€4.375 (tabel 2). Om te onderzoeken wat het effect van deze kosten op de ICER is, is een scenarioanalyse toegevoegd waarin complicaties door splenomegalie op nul zijn gezet.

4. **Kosten verbonden met toxische events:** Kosten voor de meest voorkomende graad 3/4 toxische events zoals waargenomen in de COMFORT-2 studie zijn meegenomen in het model. Dit zijn vermoeidheid, misselijkheid/overgeven, diarree, anemie, trombocytopenie, longontsteking, asthenie en stomatitis/gastroenteritis. De kosten van deze events zijn bepaald met behulp van expert opinie. De kosten per cyclus zijn zo bepaald op één academisch polikliniek bezoek (a €129 volgens de kostenhandleiding¹²). Marginaal geachte geneesmiddelenkosten zijn niet meegenomen. Alleen bij trombocytopenie is aangenomen dat in de helft van de gevallen een trombocyt-infusie nodig was (€736 per infusie), het is echter onduidelijk welke referentie hiervoor is gebruikt. Voor patiënten in de ruxolitinib groep kwam dat uit op een gewogen gemiddelde (vermoedelijk per cyclus) van €60,47 en in de BAT groep van €32,76 (tabel 2).
5. **Reiskosten:** Reiskosten voor specialist en/of ziekenhuisbezoek zijn meegenomen in het model zoals beschreven in de kostenhandleiding¹². In het geval een bezoek plaats vond tijdens een cyclus werden €5,80 aan reiskosten gerekend.
6. **Productiviteitskosten:** Weggelaten uit de analyse aangezien de COMFORT-2 populatie een gemiddelde leeftijd had van 67 jaar, enigszins beperkt door de ziekte en de hoge mortaliteit door de ziekte.

Tabel 2: Identificatie en waardering van kosten

Identificatie (items)	Kosten per cyclus (12 weken) (in 2012 €)	Bron
1. Medicatie		
- Ruxolitinib	€11.424,00	AIP
- BAT	€1.055,34	Z-index, medicijnkosten.nl , kostenhandleiding
2. Medische consultatie		
- Responders	€516,00	Expert opinie, statusonderzoek en kostenhandleiding
- Non-responders	€1.321,00	Expert opinie, statusonderzoek en kostenhandleiding
3. Transfusiekosten indien transfusieafhankelijk	€1.959,00	Expert opinie, kostenhandleiding
4. Complicaties splenomegalie (kosten indien deze plaatsvindt)		
- Splenectomie	€5.700,47	Expert opinie, DBC, RIVM, medicijnkosten.nl, kostenhandleiding
- Bestraling milt	€1.362,84	Expert opinie, DBC, medicijnkosten.nl
- Vasculaire events	€4.375,00	Expert opinie, schatting
- Verpleeghuiskosten per dag		
5. Toxische events		
- Ruxolitinib groep	€60,47	Expert opinie
- BAT groep	€32,76	Expert opinie
6. Reiskosten (indien specialisten-/ziekenhuisbezoek)	€5,80	Kostenhandleiding

De kosten van ruxolitinib bedragen € 49.504 per jaar.

Discussie: Kosten voor thuiszorg vallen onder het gewenste maatschappelijke perspectief zoals ook beschreven in de kostenhandleiding¹². De aanvrager heeft besloten om thuiszorg kosten niet mee te nemen in de het model zonder deze keuze te onderbouwen. Gezien de klinische resultaten zal includeren van kosten voor thuiszorg in het voordeel zijn voor ruxolitinib en het weglaten van thuiszorg is dus vermoedelijk een conservatieve aanname.

Conclusie: De CG kan zich vinden in de gehanteerde kosten.

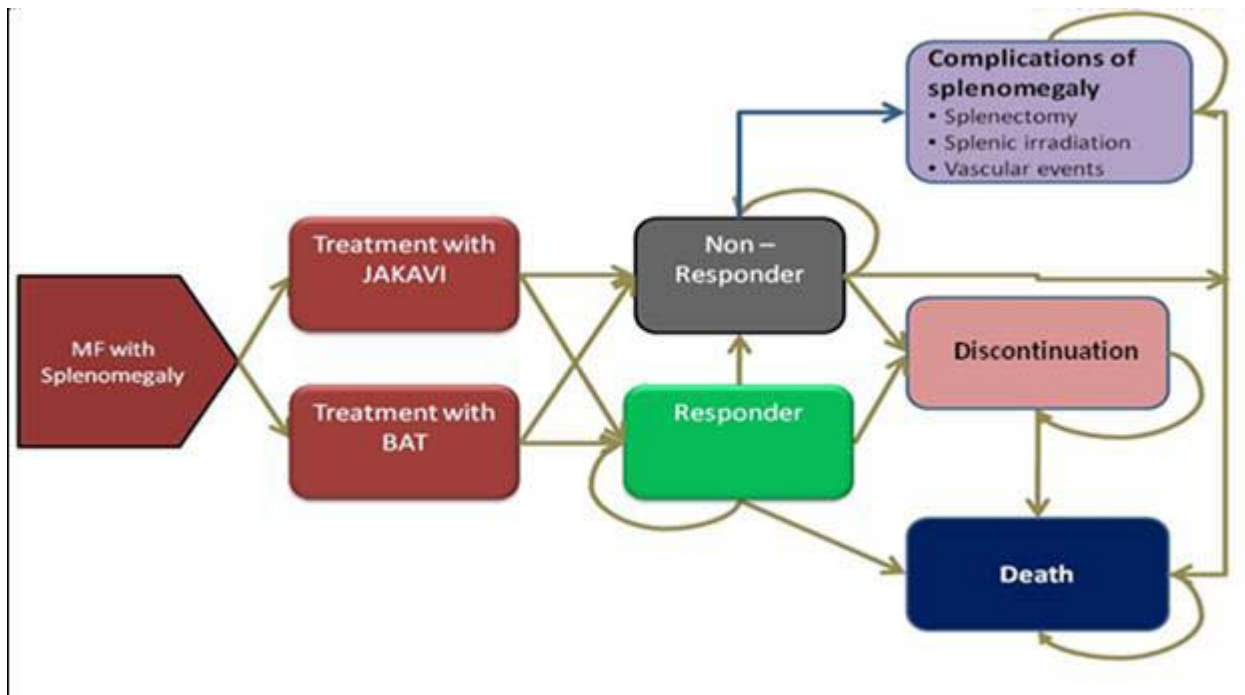
1.i. Methode modellering

Beschrijving: De aanvrager heeft gebruik gemaakt van een Markov model. Het model is gebouwd in Excel. Het initiële model is ontwikkeld door RTI(h)(s) in het Verenigd Koninkrijk en gevalideerd door Sheffield University in samenwerking met klinische experts om zo veel mogelijk klinisch relevante factoren van myelofibrose in het model mee te nemen. Het Engelse model is door de aanvrager aangepast aan de Nederlandse situatie.

Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor ruxolitinib bij myelofibrose.



In het model krijgt een cohort myelofibrose patiënten met splenomegalie na de diagnose ruxolitinib of BAT, waarna zij 'responder' of 'non-responder' kunnen worden gebaseerd op of de milt tenminste 35% kleiner wordt na behandeling. Ook kan een patiënt in de staten 'complications of splenomegaly' en 'death' terecht komen. Patiënten kunnen vanuit beide response-staten dood gaan. Alleen 'non responders' kunnen in de 'complications of splenomegaly' gezondheidstoestand terecht komen. De snelheid waarmee patiënten door de verschillende gezondheidstoestanden hangt af van de risicofactoren bij diagnose. Alle patiënten in de ruxolitinib groep ontvangen tenminste 24 weken ruxolitinib. Wanneer zij 'responder' zijn, blijven ze het ontvangen. Als ze 'non-responder' zijn na 24 weken of dat worden in opeenvolgende cycli komen zij in de 'discontinuation' staat (een transitie staat) en krijgen BAT. Deze patiënten worden gewaardeerd als 'non-responders'. Patiënten in de BAT groep krijgen gedurende de gehele analyse deze behandeling. Sterftekans van de patiënten hangt af van de ziekte, risico status en response op de behandeling. Kosten en utiliteiten zijn aan de verschillende gezondheidstoestanden gekoppeld.

Effectmaat in het model

De effectmaat waarmee bepaald is of een patiënt 'responder' of 'non-responder' is het primaire eindpunt van de COMFORT-2 studie $\geq 35\%$ reductie van het miltvolume. De aanvrager heeft niet de intention-to-treat (ITT) resultaten uit de publicatie van COMFORT-2 gebruikt maar de per-protocol (PP) resultaten. Hiermee wordt in dit geval bedoeld de resultaten van alle patiënten die data hadden op dat tijdstip zoals weergegeven in tabel 3. De aanvrager geeft aan de PP data te gebruiken om een preciezer beeld te geven van het aantal patiënten dat reageert op behandeling. In het model zijn de gecombineerde data niet gebruikt, maar alleen de uitgesplitste data voor 'high' risico en 'intermediate-2' risico patiënten.

Tabel 3 Percentage patiënten die $\geq 35\%$ reductie van het miltvolume; pp analyse

Week	All Patients ruxolitinib	All Patients BAT	High-Risk ruxolitinib	High-Risk BAT	Intermediate-2- Risk ruxolitinib	Intermediate-2- Risk BAT
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
12	31.6%	1.7%	27.0%	0.0%	35.6%	2.9%
24	36.8%	0.0%	30.4%	0.0%	42.0%	0.0%
36	42.3%	0.0%	36.5%	0.0%	47.5%	0.0%
48	41.8%	0.0%	38.6%	0.0%	44.4%	0.0%

Mortaliteit

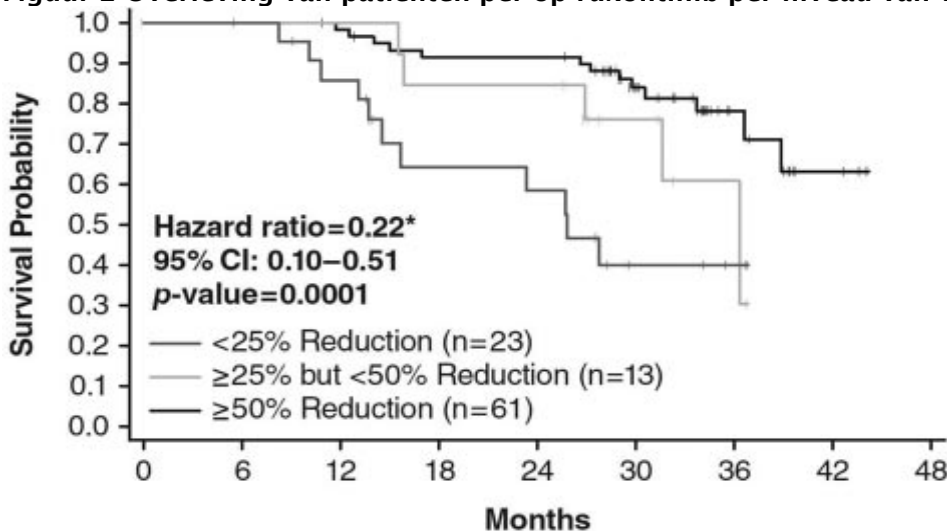
De aanvrager geeft aan dat overlevingsdata uit de pivotal studies niet direct konden worden gebruikt door confounding door cross-over van BAT naar ruxolitinib en verlies van follow-up van patiënten. Daarom is voor het model gekozen om eerst met betrekking tot overlevingsdata de kans om te sterven binnen een cyclus (van 12 weken) van de 'non-responders' te bepalen. Gebaseerd op deze data is vervolgens de kans om te sterven per cyclus voor 'responders' bepaald en wel via de hazard ratio voor overleving tussen 'non-responders' en 'responders' zoals bepaald met data uit een andere studie. Beneden wordt beschreven hoe de mortaliteit per cyclus is berekend.

1. De overlevingskans voor 'non-responders'

De aanvrager heeft eerst de overlevingskans voor 'non-responders' bepaald door middel van een studie door Cervantes et al⁵. In deze studie is de overleving primaire myelofibrose patiënten die behandeld met BAT zijn onderzocht. Impliciet wordt dus de aanname gedaan dat 'non-responders' patiënten behandeld met BAT zijn. Patiënten onderzocht in deze studie zijn gestratificeerd op IPSS risico prognose en voor het model zijn alleen de data voor 'high' en 'intermediate-2' risico patiënten gebruikt omdat dit de patiënten zijn zoals in de COMFORT-2 studie. De overleving was verschillend voor patiënten met 'high' en 'intermediate-2' risico namelijk 27 (95% CI 23-31) en 48 (95% CI 43-59) maanden respectievelijk. Uit deze overlevingskansen heeft de aanvrager de kans om te sterven per cyclus berekend, met aanname van een exponentiële distributie, zoals weergegeven in tabel 5. De aanvrager heeft niet kunnen onderzoeken of de aanname van een exponentiële distributie de juiste was.

2. De overlevingskans van 'responders'

De overleving van 'responders' heeft de aanvrager vervolgens bepaald door het verschil in overleving tussen patiënten die verschillend reageerden op ruxolitinib therapie in een fase 1/2 studie¹⁴. In deze publicatie werden 107 patiënten behandeld in één van de twee behandelcentra onderzocht. Eindpunt was het percentage reductie in de milt zoals gemeten door palpatie, in tegenstelling tot in de fase 3 studies waarin de miltreductie was gemeten door MRI of CT-scan. Om de verschillende eindpunten te kunnen vergelijken is de aanname gedaan dat 50% verkleining van de milt gevonden met palpatie gelijk is aan 35% verkleining van de milt zoals gevonden met MRI of CT-scan. Figuur 2 geeft de resultaten weer van de verkleining van de milt in de 107 onderzochte patiënten verdeeld in drie respons-groepen: Groep 1: $\geq 50\%$ reductie (zwarte lijn), Groep 2: $\geq 25\%$ maar $\leq 50\%$ reductie hadden (lichtgrijze lijn) en Groep 3 $< 25\%$ reductie (donkergrijze lijn).

Figuur 2 Overleving van patiënten per op ruxolitinib per niveau van verkleining milt

De aanvrager heeft voor het model de overleving van patiënten $\geq 50\%$ reductie en de patiënten met $< 50\%$ reductie nodig en moest dus de overleving van groepen 2 en 3 moeten combineren. Dit is als volgt gedaan. Op circa 32 maanden (niet duidelijk waarom daar, maar dit was in de studie de mediane follow-up) is berekend wat de overleving was voor de drie groepen (groep 1: 0,8; groep 2: 0,62; groep 3: 0,4). Vervolgens is op basis van deze schatting de overleving van patiënten met $\leq 50\%$ reductie (de groepen 2 en 3) geschat op 0,48 door voor de gevonden waarden het gewogen gemiddelde per patiënt per groep te nemen (Overleving groep 2 + groep 3 = $(0,36 \times 0,62) + (0,64 \times 0,4) = 0,48$).

De HR voor overleving tussen patiënten met $\geq 50\%$ reductie tov $\leq 50\%$ reductie was vervolgens berekend door de overlevingskans te transformeren in de log-schaal en de ratio van de twee te nemen. Dit kwam uit op een HR van 0,30. Op basis van deze HR en de eerder gevonden overlevingskansen bij de 'non-responders' zijn de overgangskansen voor de 'responders' berekend zoals weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Overzicht van de overgangskansen (95% CI) en gebruikte distributie

		12-weeks kans op dood	95% CI	Distributie
Non-responder	Hoog risico	6,86%	6,00 - 8,01	Exponentieel
	Matig-2 risico	3,92%	3,20 - 4,37	
Responder	Hoog risico	2,13%	Niet gegeven	
	Matig-2 risico	1,21%	Niet gegeven	

Discussie:**Ad model:**

- Het gebruik van een relatieve uitkomstmaat, zoals in dit geval 35% verkleining van de milt, zorgt in Markov modellen voor problemen, zeker als er een grote spreiding is van de uitkomstmaat in de studie (zoals in de COMFORT-2 studie: 451-7766 cm³). Een responder kan nog steeds een klinisch relevante vergroting van de milt hebben en krijgt daardoor in het model onterecht minder kosten en meer utiliteit toegewezen. Een gezondheidstoestand gebaseerd op een relatieve uitkomstmaat bij een heterogene populatie kan resulteren in een niet homogene Markov gezondheidstoestand waardoor het model niet valide is.
- Er wordt aangenomen dat de gezondheidstoestand 'complications of splenomegaly' alleen bereikt kan worden door non-responders. Deze aanname is niet onderbouwd maar wordt wel onderzocht in een gevoeligheidsanalyse. Het is denkbaar dat 'responders' ook complicaties ondervinden van splenomegalie aangezien de uitkomstmaat een relatieve maat is. Wanneer een heel grote milt met 35% wordt verkleind kan deze nog steeds complicaties geven.
- Vanuit de gezondheidstoestand 'complication of splenomegaly' kan niet meer teruggegaan worden naar toestand 'non-responders' of 'responders'. Dit betekent dat de extra kosten en disutiliteiten van de splenectomie, bestraling van de milt of vasculaire problemen tot de dood worden meegerekend. Het is echter goed denkbaar dat na behandeling van de complicaties, bv na een splenectomie, de kwaliteit van leven juist stijgt. Deze aanname is onderzocht in een

scenario analyse (scenario 1), waaruit blijkt dat in het model deze gezondheidstoestand nauwelijks invloed heeft op de ICER.

Ad effectmaat:

- De aanvrager heeft zonder goede onderbouwing niet de ITT maar PP resultaten gebruikt in het model. De CG prefereert dat de ITT resultaten gebruikt worden in het model, omdat PP een vertekend beeld van de werkelijkheid geeft waardoor meer bias en confounding kunnen optreden. Opvallend is dat de effectiviteit op 48 weken in de ruxolitinib-groep omhoog gaat van 28% (ITT) naar 41,8% (PP) terwijl die in de BAT-groep op 0% blijft.
- Het is opvallend dat geen enkele patiënt uit de BAT groep (0%) voldeed aan de primaire uitkomstmaat, dit terwijl de meeste BAT gebruikelijke cytoreductieve therapieën zijn inclusief hydroxycarbamide (bij bijna de helft van de patiënten op BAT). In de data van het model is te zien dat de patiënten op BAT zelfs nauwelijks 10% reductie van miltvolume halen. Door de aanvrager geraadpleegde klinisch experts bevestigden dat van de patiënten op BAT inderdaad nauwelijks respons verwacht kan worden.

Ad Mortaliteit:

- Het feit dat de Cervantes studie⁵ wordt gebruikt om de overleving van 'non-responders' te bepalen impliceert een aanname dat patiënten op BAT (zoals in de Cervantes studie) 'non-responder' zijn.
- Secundair myelofibrose wordt niet meegenomen in de mortaliteitsbepaling
- Er is veel onduidelijkheid over het effect van ruxolitinib op de overleving van myelofibrose patiënten. In de studie die als basis dient voor het model, de COMFORT-2 studie, wordt in eerste instantie geen verschil in overleving gevonden tussen patiënten behandeld met ruxolitinib ten opzichte van BAT⁴. Op de langere termijn lijkt er in COMFORT-2 wel een overlevingsvoordeel te zijn voor patiënten behandeld met ruxolitinib zoals gepresenteerd op een congres in 2012.¹⁵ In COMFORT-1, een andere fase 3 studie in myelofibrose waarin ruxolitinib vergeleken wordt met placebo, was een soortgelijk beeld te zien: terwijl in eerste instantie er ook niet of nauwelijks verschil lijkt te zijn tussen de groepen, laten lange-termijn resultaten wel een voordeel zien voor patiënten behandeld met ruxolitinib¹⁶. De aanvrager gebruikt in het basecase model echter data uit een fase 1/2 dose-ranging studie die wel een significant effect laat zien van ruxolitinib ten opzichte van een matched-control groep in een indirecte vergelijking⁷. Met data uit deze studie wordt voor het model het verschil in overleving tussen 'responders' en 'non-responders' berekend. De CG acht dat de data die de aanvrager gebruikt heeft onvoldoende zijn om de volgende redenen:
 - In deze publicatie is slechts een geselecteerde groep van 107 patiënten, behandeld in het MD Anderson Cancer Center (MDACC) in de Verenigde Staten, onderzocht. Deze groep had bijvoorbeeld een betere overleving met ruxolitinib dan de overige 51 patiënten in de fase 1/2 studie die behandeld zijn in een andere Amerikaanse kliniek (Mayo Clinic)^{7,17}
 - Deze fase 1/2 studie is een dose-finding studie waarin patiënten met acht verschillende doses ruxolitinib behandeld zijn, waardoor de effecten van ruxolitinib niet goed te interpreteren zijn.
- De CG prefereert dat in de basecase analyse de overlevingskansen worden berekend met data uit de COMFORT-2 studie. Indien de aanvrager kan onderbouwen waarom deze data niet beschikbaar zijn, is het mogelijk om andere robuuste data te gebruiken. Zonder deze data kan de CG niet concluderen dat ruxolitinib een significant positief effect heeft op overleving ten opzichte van BAT.
- In een scenario analyse worden zeer recente en confidentiële overlevingsdata uit COMFORT-2 gebruikt die zeer significant voordeel laten zien voor ruxolitinib ten opzichte van BAT. De presentatie van de data is summier.

Conclusie: De CG kan zich niet vinden in de in de methode van modellering.

1.j. Aannames

Tabel 5: Overzicht van gedane aannames	
1.	Responders ($\geq 35\%$ verkleining van de milt) kunnen geen complicaties van splenomegalie krijgen
2.	Patiënten op BAT in de Cervantes studie ⁵ zijn 'non-responders'
3.	50% reductie van palpabele milt lengte komt overeen met 35% kleiner volume van de milt gemeten met MRI of CT
4.	Utiliteit van 'responders' en 'non-responders' komt overeen met die van patiënten met gemetastaseerde borstkanker.

Discussie:

De aanvrager heeft geen duidelijk overzicht met aannames ingevoegd. De genoemde aannames zijn door de CG tijdens het beoordelen geformuleerd. De discussie van de individuele aannames wordt zo nodig bij het desbetreffende onderdeel beschreven.

Conclusie: De CG kan zich niet vinden in de gedane aannames.

1.k. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyses wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Deterministische univariate gevoeligheidsanalyse

In univariate gevoeligheidsanalyses is de invloed van de parameters zoals weergegeven in tabel 6 onderzocht.

Tabel 6 Univariate gevoeligheidsanalyses inclusief parameter limieten

Variable	Base-case value	Lower bound	Upper bound	Distribution
Survival non-responders (month)				
Intermediate-2 patients	48	43	59	LogNormal
High risk patients	27	23	31	LogNormal
Leukemic transformation	3.9	1.6	8.9	LogNormal
HR for responders (survival benefit)	0.30	0.1	0.5	Estimate
Within trial discontinuation (%) - initial therapy				
Annual loss of response (%)	8.12	5.70	10.9	Beta
Annual rate of splenectomy (%)	3.23	0.95	6.56	Beta
Annual rate of splenic irradiation (%)	1.85	0.30	4.46	Beta
Annual rate of other complications (%)	1.85	0.30	4.46	Beta
Responder threshold, ruxolitinib (%)				
High risk, week 12	26.98	18.29	36.52	Beta
Intermediate-2, week 12	35.62	26.68	45.00	Beta
High risk, week 24	30.36	20.75	40.77	Beta
Intermediate, week 24	42.03	32.45	51.87	Beta
Resource cost (€)				
Non-responder	€7,847	€6,603	€9,181	Gamma
Responder	€1,738	€1,981	€2,754	Gamma
Transfusions				
Number of transfusions per cycle	3	2.40	3.60	20% variation
Transfusion costs	€653,00	€549,43	€763,99	20% variation
Utilities				
Responder	0,820	0,749	0,883	Derived 95% CI Beta distribution
Non Responder	0,440	0,404	0,476	Derived 95% CI Beta distribution
Utility Leukemic transformation	- 0,233	- 0,187	- 0,280	Assumption 20% variation
Utility Splenectomy	- 0,044	- 0,035	- 0,053	Assumption 20% variation
Utility Splenic irradiation	- 0,044	- 0,035	- 0,053	Assumption 20% variation
Utility Portal hypertension	- 0,044	- 0,035	- 0,053	Assumption 20% variation

Probabilistische gevoeligheidsanalyse

Tabel 7 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 7 Samenvatting van de variaties zoals toegepast in de PSA

Parameters	Base-case	Distribution	Source
Time horizon	Lifetime (35 years)	24, 48, 96, 144 weeks	COMFORT II trial
Cycle length	12 weeks		COMFORT II trial
Starting age	65 years	Not varied in PSA	COMFORT II trial
Gender (% of male)	57.1%	Not varied in PSA	COMFORT II trial
% of patients with high risk (IPSS classification)	51%	Not varied in PSA	COMFORT II trial
Response rate for ruxolitinib at week 24	Intermediate-2: 42.0% (n=29/69) High: 30.4% (n=17/56)	Beta	COMFORT II trial (pp)
Response rate for BAT at week 24	Intermediate-2: 0% (n=0/28) High: 0% (n=0/17)	Beta	COMFORT II trial (pp)
Median survival for non-responders in BAT group (months)	Intermediate-2: 48 (CI: 43-59) High: 27.6 (CI: 23-31)	Lognormal	Cervantes, 2009 ^[22]
Median survival for leukemic transformation	3.9 (CI: 1.6-8.9)	Lognormal	
HR for survival of responders	0.30 (CI: 0,1-0,5)	Lognormal	Derived from MDACC Phase I/II study
12-week discontinuation	Up to 24 weeks: 2.3% Beyond 24 weeks: 1.93%	Beta Beta	Derived from MDACC Phase I/II study
Transfusions per cycle	3	Triangle	Assumption
Transfusion cost	€653,00 (SE 10%)	Gamma	Assumption
Probabilities of experiencing adverse events	See Table 12	Beta	COMFORT II trial
Treatment costs for AEs	See table 12	Gamma	COMFORT II trial
Medical resource costs	See table 11	Gamma	COMFORT II trial
Breast cancer utility	Responder: 0.790 Non-responder: 0.443	Beta	Lloyd, 2006 ^[40]
Probability of complication from splenomegaly (annual rate)			
Splenectomy	3.23%	Beta	US based Chart review ^[23]
Splenic irradiation	1.85%	Beta	US based Chart review ^[23]
Vascular events	1.85%	Beta	US based Chart review ^[23]

Scenarioanalyse

In scenarioanalyses is de invloed van de volgende modelaannames onderzocht.

1. Geen complicaties door splenomegalie
Om te testen wat het effect is van de complicaties of splenomegaly' arm in het model is een scenario toegevoegd waarin deze arm weggelaten is.
2. Overleving Hazard Ratio 0,1 ruxolitinib tov BAT
Confidentiële ongepubliceerde data uit de COMFORT-2 studie wijzen op een hazard ratio van 0,1 voor ruxolitinib tov BAT. In een scenario analyse wordt berekend wat het effect is op de ICER wanneer deze aanname klopt.

Discussie:

In het bijgeleverde elektronische model is het niet mogelijk om de scenarioanalyses te herhalen. De univariate analyse loopt vast. Ook is het onduidelijk hoe de ICER aangepast moet worden als een variabele veranderd is.

Ad univariate gevoeligheidsanalyse

- De univariate gevoeligheidsanalyse lijkt compleet.

Ad PSA

- De parameters gevarieerd in de PSA lijken compleet.
- Ad Scenario analyses
- Scenario 2:
De in het dossier bijgesloten data waarop de overleving van patiënten op ruxolitinib tov BAT gebaseerd is zijn zeer summier waardoor de CG niet kan oordelen over de validiteit van de data.

Conclusie: De CG kan zich niet vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

2. Uitkomsten

2.a. Effecten

Behandeling met ruxolitinib resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van BAT (zie Tabel 8).

Tabel 8: Gemiddelde totale effecten per patiënt, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) voor een periode van 35 jaar.		
	Disconteringsvoet 1,5%	
	QALY	LYG
ruxolitinib	2,63	4,71
BAT	1,62	3,79
incrementeel	1,01	0,92

2.b. Kosten

De behandeling met ruxolitinib resulteert in €99.510 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 9 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 9: Gemiddelde totale kosten per patiënt, uitgedrukt in 2013 Euro's voor een periode van 35 jaar.	
	Disconteringsvoet 4%
ruxolitinib	€ 120.434
BAT	€ 39.792
incrementeel	€ 80.642

2.c. Incrementele Kosten-Utiliteitsteitsratio (ICER)

De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) van €87.723 per LYG en een rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (ICER) van € 79.476 per QALY ten opzichte van BAT (zie Tabel 10).

Tabel 10: Incrementele kostenutiliteit van ruxolitinib	
	ICER Disconteringsvoet: kosten 4% / effecten 1,5%
Ruxolitinib vs BAT	€ 79.476/QALY

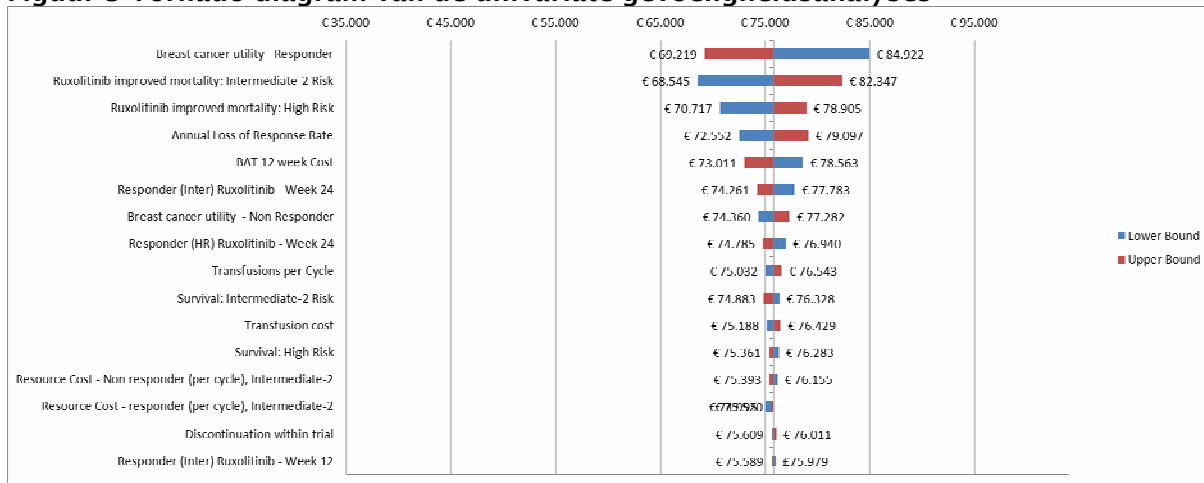
2.d. Gevoeligheidsanalyse

Tabel 11 en figuur 3 geven de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. Wat opvalt aan deze resultaten is dat de waarden variëren rond een ICER van circa €75.000/QALY terwijl in de basecase analyse een ICER van circa €80.000/QALY wordt gerapporteerd.

Tabel 11 Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses in kosten/QALY

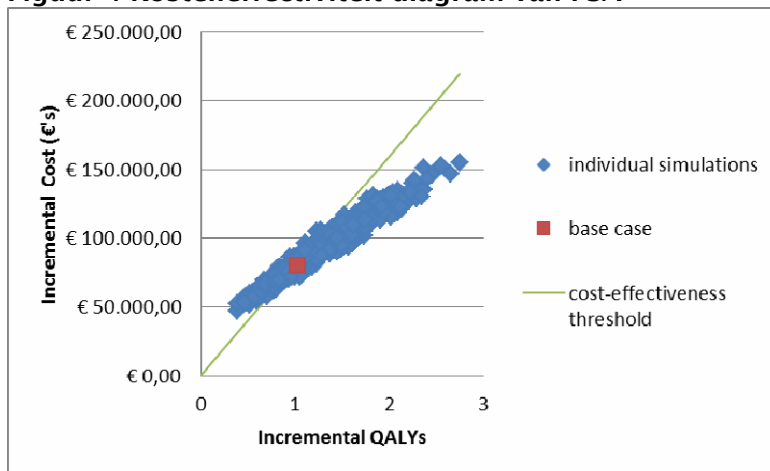
Parameter	Lower Bound	Upper Bound	ICER Difference
Utility - Responder	€ 84.922	€ 69.219	€ 15.702
Ruxolitinib improved mortality: Intermediate-2 Risk	€ 68.545	€ 82.347	€ 13.803
Ruxolitinib improved mortality: High Risk	€ 70.717	€ 78.905	€ 8.188
Annual Loss of Response Rate	€ 72.552	€ 79.097	€ 6.545
BAT 12 week Cost	€ 78.563	€ 73.011	€ 5.552
Responder (Inter) Ruxolitinib - Week 24	€ 77.783	€ 74.261	€ 3.522
Breast cancer utility - Non Responder	€ 74.360	€ 77.282	€ 2.922
Responder (HR) Ruxolitinib - Week 24	€ 76.940	€ 74.785	€ 2.155
Survival: Intermediate-2 Risk	€ 76.328	€ 74.883	€ 1.444
Transfusion cost	€ 75.188	€ 76.429	€ 1.241
Survival: High Risk	€ 76.283	€ 75.361	€ 923
Resource Cost - Non responder (per cycle), Intermediate-2	€ 76.155	€ 75.393	€ 762
Resource Cost - responder (per cycle), Intermediate-2	€ 74.995	€ 75.520	€ 525
Discontinuation within trial	€ 75.609	€ 76.011	€ 402
Responder (Inter) Ruxolitinib - Week 12	€75.979	€75.589	€390

Figuur 3 Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyses

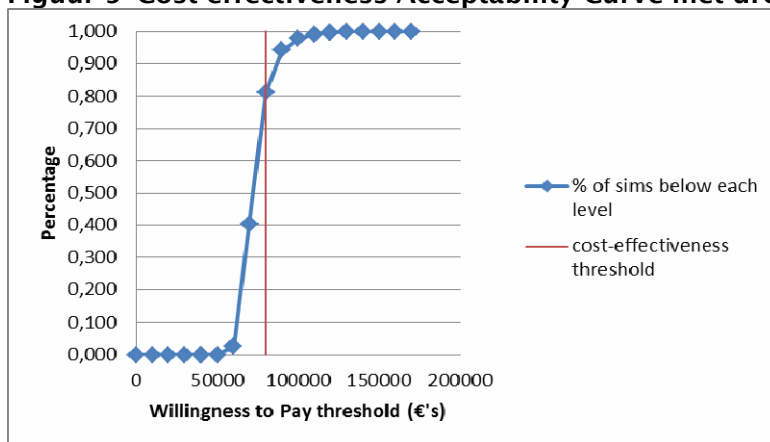


Figuur 4 en 5 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses bij 1000 patiënten (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van BAT weer. Bij een drempelwaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat ruxolitinib kosteneffectief is ca 55%.

Figuur 4 Kosteneffectiviteit diagram van PSA



Figuur 5 'Cost-effectiveness Acceptability Curve met drempelwaarde van €80.000/QALY



Scenarioanalyses

Tabel 12: ICER van ruxolitinib ten opzichte van BAT in de scenarioanalyses, zoals gerapporteerd door de aanvrager

	ICER
Scenario 1. Geen complicaties door splenomegalie	€ 79.853/QALY
Scenario 2. Overleving HR 0.1 ruxolitinib tov BAT	€ 69.357/QALY

Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met ruxolitinib een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van myelofibrose.

De CG concludeert dat de kosteneffectiviteit van ruxolitinib bij de behandeling van myelofibrose onvoldoende onderbouwd is. Hierdoor kan de CG geen uitspraak doen over de gerapporteerde kosteneffectiviteit.

De CG heeft de volgende kritiepunten bij de analyse.

- Een gezondheidstoestand gebaseerd op een relatieve uitkomstmaat bij een heterogene populatie kan resulteren in een niet homogene Markov gezondheidstoestand waardoor het model niet valide is.
- De onderbouwing van overlevingsverschillen. Er is op basis van de resultaten uit fase 3 studies onvoldoende duidelijkheid over overlevingswinst voor ruxolitinib t.o.v. BAT. Voor de bepaling

van de overlevingsverschillen in de modellering zijn in plaats daarvan data uit een fase 1/2 studie van onvoldoende kwaliteit gebruikt.

- De utiliteiten gebruikt in het model zijn onvoldoende onderbouwd.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke adviesraad vastgesteld in zijn vergadering van 22 april 2013.

3. Literatuur

-
- ¹ Public summary of opinion on orphan designation for (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of chronic idiopathic myelofibrosis. EMA 07-11-2008.
 - ² Public summary of opinion on orphan designation for (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. EMA 03-04-2009.
 - ³ Te Boekhorst PAW, Levin MD, Raymakers RAP, et al. Richtlijn diagnostiek en behandeling van essentiële trombocytose, polycythaemia vera en primaire myelofibrose. Ned Tijdschr Hematol 2011;8;64-79
 - ⁴ Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:787-98.
 - ⁵ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-2901
 - ⁶ College voor Zorgverzekeringen. Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek. Diemen, 2006 Apr 1
 - ⁷ Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. Blood 2012;120:1202-09.
 - ⁸ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006;95:683-690
 - ⁹ Nafees B, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes, 2008; 6: 8
 - ¹⁰ Gould MK, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med, 1999; 130(10): 789-99.
 - ¹¹ Treasure T, et al. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 2009, National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions at The Royal College of Physicians of London: London.
 - ¹² L. Hakkaart- van Roijen, S.S. Tan, C.A.M. Bouwmans Handleiding voor Kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. iMTA/CVZ 2010
 - ¹³ RIVM. Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie. Februari 2012
 - ¹⁴ Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. Blood 2012;120:1202-09.
 - ¹⁵ Cervantes et al. Long-term safety, efficacy and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for the treatment of myelofibrosis. Blood. (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 801
 - ¹⁶ Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. Blood. 2012 Mar 22;119(12):2721-30. doi: 10.1182/blood-2011-11-395228.
 - ¹⁷ Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. N Engl J Med 2011;365:1455-7.

Kostenconsequentieraming van opname van ruxolitinib (Jakavi®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan als ruxolitinib (Jakavi®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Ruxolitinib (Jakavi®) is geregistreerd voor behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primaire myelofibrose (ook chronische idiopathische myelofibrose genoemd), post-polycythaemia vera-myelofibrose of post-essentiële trombocytemie-myelofibrose (secondaire myelofibrose).

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met best beschikbare medicamenteuze behandeling (best available treatment: BAT). De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft vastgesteld dat ruxolitinib bij de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primair myelofibrose, post-polycythaemia vera-myelofibrose of post-essentiële trombocytemie-myelofibrose een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van BAT.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Bij gebrek aan Nederlandse prevalentiecijfers wordt de prevalentie van myelofibrose in Nederland geschat op basis van de door de Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) gebruikte Europese prevalentiecijfers voor primaire en secundaire myelofibrose, respectievelijk 0,5 en 0,01 per 10.000 inwoners¹. Bij een bevolking van bijna 16,8 miljoen op 1 februari 2013² betekent dit 840 patiënten met primaire myelofibrose en 17 patiënten met secundaire myelofibrose (totaal 857 patiënten) in Nederland. De incidentie van (primaire en secundaire) myelofibrose wordt door de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) geschat op 150 nieuwe patiënten per jaar³. De totale Nederlandse myelofibrose populatie wordt geschat op $(857+150=)$ 1007 patiënten. Data uit de Nederlandse kankerregistratie laten zien dat de eenjaarsoverleving van primaire myelofibrose patiënten ca 84% is wat betekent dat jaarlijks ongeveer 160 van de ongeveer 1000 patiënten overlijdt⁴. Uitgaande van de genoemde incidentie en sterftcijfers wordt in de KCR aangenomen dat de omvang van de totale Nederlandse myelofibrose patiëntenpopulatie grosso modo gelijk blijft. Verschillende Nederlandse klinisch experts geven bij navraag aan dat het rekenen met circa 1000 patiënten per jaar in Nederland redelijk lijkt.

Voor de schatting hoeveel van deze patiënten jaarlijks in aanmerking komen voor behandeling heeft de aanvrager drie aannames gedaan welke onderbouwd zijn met expert opinie en data uit wetenschappelijke publicaties. Ten eerste wordt er geschat, gebaseerd op een expert opinie van een Nederlands klinisch expert, dat 50% van het aantal volwassen Nederlandse myelofibrose patiënten ziektegerelateerde splenomegalie of symptomen heeft aangezien dit de indicatie is voor ruxolitinib. Onderbouwing van deze schatting uit de literatuur is als volgt. Een peer-reviewed publicatie naar aanleiding van een Europese studie die PMF onderzocht meldt dat ca 65% van alle >1000 patiënten in het cohort ziektegerelateerde splenomegalie of symptomen vertoonde, terwijl bij meer dan een kwart van deze patiënten geen gegevens beschikbaar waren wat erop wijst dat het werkelijke percentage in de cohort met Europese patiënten met splenomegalie of symptomen waarschijnlijk hoger lag⁵. Uit een andere studie onder 1.000 primaire myelofibrose patiënten uit de Mayo Clinic in de Verenigde Staten bleek dat bij ongeveer een derde (33%) van de myelofibrose populatie sprake is van splenomegalie of ziektegerelateerde symptomen⁶. Zoals de door de aanvrager geconsulteerde klinisch expert ook aangeeft, ligt het ware percentage vermoedelijk ergens tussen de genoemde getallen in. De CG geeft de voorkeur aan de gepubliceerde Europese data en vermoedt dat het ware percentage patiënten met splenomegalie dicht bij het percentage uit de Europese studie (>65%) ligt. Door de onzekerheid van de schatting neemt de CG in zijn berekening van de KCR een spreiding mee met 50% als ondergrens (gebaseerd op de schatting van de klinisch expert) en 65% als bovengrens (gebaseerd op de literatuur).

De tweede aanname is dat slechts een deel van deze patiënten met splenomegalie of ziektegerelateerde symptomen in aanmerking komt voor symptoomgerichte palliatieve therapie, waaronder behandeling met ruxolitinib valt. Naar schatting ca. 5% van de patiënten zal allogene stamceltransplantatie (alloSCT) ondergaan en dus niet in aanmerking komen voor behandeling met ruxolitinib. AlloSCT is de enige curatieve mogelijkheid voor myelofibrose maar wordt relatief weinig toegepast in verband met hoge behandelinggerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Ook is het aannemelijk, zoals ook wordt aangegeven door de aanvrager geraadpleegde Nederlands klinisch specialisten, dat patiënten die geen hinder ondervinden van hun splenomegalie geen palliatieve behandeling krijgen. Deze patiënten vallen onder het zogenaamde 'wait and see' beleid zoals te lezen in de beschrijving van myelofibrose op de website van de NVvH³. De NVvH geeft echter wel aan dat dit patiënten in een vroege fase of met laag risico zijn en het is de vraag of patiënten met splenomegalie hier onder vallen. Aangezien er geen data beschikbaar zijn over hoeveel patiënten het gaat heeft de aanvrager een schatting gemaakt dat dit bij 1/3 van de patiënten het geval zal zijn, gebaseerd op het feit dat in de COMFORT-II studie in de controle arm bij 33% van de patiënten besloten werd dat geen behandeling nodig was⁸. De CG vermoedt dat deze 33% waarschijnlijk een overschatting is, aangezien voor deze patiënten ruxolitinib niet beschikbaar was. Het lijkt aannemelijk dat een deel van deze patiënten wel behandeld zal worden wanneer ruxolitinib wel beschikbaar zal zijn als behandeloptie.

Ten slotte verwacht de aanvrager dat van de myelofibrose patiënten met splenomegalie die palliatieve zorg ondergaan 40% met ruxolitinib behandeld zal worden en de rest met conventionele therapie, na consultatie van een aantal klinisch experts. De aanvrager geeft verschillende klinische redenen waarom patiënten niet in aanmerking zouden komen voor behandeling met ruxolitinib, waaronder ernstige trombocytopenie en anemie voorafgaand aan behandeling, mogelijke bijwerkingen en co-morbiditeiten. Het is uit de beschikbare data niet duidelijk of dit werkelijk in 60% van de patiënten met splenomegalie die palliatieve zorg ondergaan het geval is. Omdat uit de beschikbare data (bv de COMFORT-II studie) wel blijkt dat conventionele therapie nauwelijks effect heeft op deze patiënten is het waarschijnlijk dat een marktpenetratie van 40% een onderschatting is wanneer er een geregistreerde, effectieve, behandeloptie beschikbaar is.

Met de percentages die de aanvrager schat worden er van de 1007 primaire en secundaire myelofibrose patiënten in Nederland 125 met ruxolitinib behandeld. Ter controle heeft de aanvrager zijn aannames voorgelegd aan vier Nederlandse klinisch experts die zich er in grote lijnen in kunnen vinden dat ca. 100-150 patiënten per jaar met ruxolitinib behandeld zullen worden. Hoewel de CG de expertise van de geraadpleegde klinisch specialisten niet in twijfel trekt, heeft de CG grote twijfels bij de gemaakte schattingen. De CG acht de verwachting van het aantal jaarlijks te behandelen myelofibrose patiënten door de aanvrager als een minimum aantal met grote onzekerheid in de schattingen. Na introductie van ruxolitinib kan het aantal behandelde patiënten in werkelijkheid aanzienlijk hoger liggen, zeker omdat er geen enkele geregistreerde behandeling beschikbaar is. Om te illustreren wat er met de KCR gebeurt wanneer alle gemaakte schattingen, zoals de CG verwacht, in werkelijkheid hoger uitvallen heeft de CG ook de KCR berekend met de schattingen zoals weergegeven in tabel 2. Hierin zijn de schattingen van de aanvrager verhoogd met een volgens de CG reële marge. Aangenomen wordt dat 65% (ipv 50%) van de myelofibrose patiënten splenomegalie heeft, dat 75% (ipv 62%) van de patiënten met splenomegalie in aanmerking komt voor palliatieve behandeling en dat 60% (ipv 40%) van deze patiënten worden behandeld met ruxolitinib. In dat geval worden er jaarlijks 295 patiënten behandeld. Daarbij kan ook nog worden opgemerkt dat enkele van de ondervraagde experts ook hun twijfels met betrekking tot de schatting uitspreken; het zou een conservatieve schatting zijn en na registratie van ruxolitinib zou het behandelpatroon kunnen veranderen. De CG is zich er verder van bewust dat het adviseert om slechts de behandeling van patiënten met een IPSS score van 2 of groter te vergoeden. In de literatuur staat dat dit ongeveer de helft van de myelofibrose patiënten is⁵. Het is onduidelijk welk deel van deze patiënten splenomegalie heeft maar gezien de aard van de ziekte is te verwachten dat dit het grootste deel van deze patiënten is. De CG doet in de berekening van de KCR de aanname dat de gemaakte schattingen in stap 2-4, die gecontroleerd zijn door verschillende klinisch experts, betrekking hebben op het aantal patiënten met IPSS \geq 2, en er dus niet een extra stap hiervoor hoeft te worden toegevoegd in de berekening.

Concluderend acht de CG de schatting die de aanvrager maakt met betrekking tot de te behandelen patiëntenaantallen, uitgaand van het beschikbaar komen van een mogelijke effectieve behandelingsoptie voor deze indicatie, te conservatief. In de berekening van deze KCR zal daarom gerekend worden met het, naar idee van de CG, conservatieve aantal van 125 patiënten en zal er ook een berekening meegenomen worden van een scenario met 295 patiënten per jaar die aanmerking komen voor deze behandeling.

Tabel 1: Door aanvrager geschatte aantal patiënten met myelofibrose dat jaarlijks mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met ruxolitinib

	%	2013	2014	2015
Totaal aantal myelofibrose patiënten in NL		1007	1007	1007
Patiënten met splenomegalie	50%	503	503	503
Patiënten met palliatieve therapie	62%	312	312	312
Marktpenetratie ruxolitinib tov conventionele therapie	40%	125	125	125
totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor ruxolitinib in aanmerking komt		125	125	125

Tabel 2: Door CG geschatte aantal patiënten met myelofibrose dat jaarlijks mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met ruxolitinib

	%	2013	2014	2015
Totaal aantal myelofibrose patiënten in NL		1007	1007	1007
Patiënten met splenomegalie	65%	655	655	655
Patiënten met palliatieve therapie	75%	491	491	491
Marktpenetratie ruxolitinib tov conventionele therapie	60%	295	295	295
totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor ruxolitinib in aanmerking komt		295	295	295

Off-label gebruik

Binnen de indicatie myelofibrose ligt toepassing van ruxolitinib bij een bredere patiëntenpopulatie dan de geregistreerde indicatie (zoals bv. bij patiënten zonder splenomegalie of symptomen) niet voor de hand.

Het gebruik van ruxolitinib bij andere indicaties dan myelofibrose wordt in studieverband onderzocht. In twee Nederlandse behandelcentra wordt momenteel de toepassing van ruxolitinib bij patiënten met PV die resistent of intolerant zijn voor hydroxycarbamide onderzocht in de RESPONSE-studie. Overige therapeutische indicaties waarbij de toepassing van ruxolitinib in studieverband wordt onderzocht zijn: leukemie, multipel myeloom, solide tumoren (borst & pancreas), psoriasis, non-hodgkin lymfoom en reumatoïde artritis. Het is daardoor mogelijk dat ruxolitinib na marktintroductie ook off-label gebruikt zal worden. De werkzaamheid en veiligheid van ruxolitinib bij deze off-label indicaties zijn momenteel nog niet bekend. De kans op off-label toepassing van ruxolitinib kan daardoor nu nog niet goed geschat worden.

Substitutie en Marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De NVvH-richtlijn geeft aan dat in het geval van progressieve myeloproliferatie (waaronder splenomegalie valt) cytoreductieve therapie kan worden gegeven. De keuze voor de meest geschikte therapie wordt op individuele basis gemaakt³. Ook internationaal is momenteel nog geen consensus bereikt met betrekking tot therapiekeuze. Omdat er geen goede schatting gemaakt kan worden hoeveel substitutie oplevert wordt deze op 0 gesteld. Hierdoor zijn de uitkomsten van deze KCR een overschatting. De verwachte substitutie is echter wel beperkt aangezien de jaarlijkse kosten per patiënt per jaar relatief tot de kosten van ruxolitinib beperkt zijn: €129 voor busulfan, €238 voor hydroxycarbamide (meest gebruikt volgens expert opinie), ca €4600 voor interferon, en ca 6400 voor anagrelide.
- Er wordt een aanzienlijke marktpenetratie verwacht. Aangenomen wordt een marktpenetratie van 50%, 75% en 100% respectievelijk in het eerste, tweede en derde jaar na opname van ruxolitinib in het GVS.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen startdosering van ruxolitinib is tweemaal daags 15 mg voor patiënten met het aantal bloedplaatjes tussen de 100.000/mm³ en 200.000/mm³ en tweemaal daags 20 mg voor patiënten met het aantal bloedplaatjes >200.000/mm³. De maximale aanbevolen startdosering voor patiënten met het aantal bloedplaatjes tussen de 50.000/mm³ en 100.000/mm³ is tweemaal daags 5 mg en deze patiënten dienen zorgvuldig te worden getitreerd.

De dosering mag worden getitreerd op geleide van de veiligheid en de werkzaamheid. De behandeling moet worden gestaakt als het aantal bloedplaatjes lager is dan 50.000/mm³ of als het absolute aantal neutrofielen lager is dan 500/mm³. Na herstel van het aantal bloedplaatjes en neutrofielen boven deze waarden, mag de toediening worden hervat met tweemaal daags 5 mg en geleidelijk worden verhoogd gebaseerd op zorgvuldige controle van de complete bloedceltelling met inbegrip van de differentiële witte bloedceltelling. Een verlaging van de dosering moet worden overwogen als het aantal bloedplaatjes daalt tot minder dan 100.000/mm³ om een onderbreking van de toediening wegens trombocytopenie te voorkomen. Indien de werkzaamheid onvoldoende is en het aantal bloedplaatjes en neutrofielen hoog genoeg is, mag de dosering worden verhoogd met maximaal 5 mg tweemaal daags. De startdosering mag niet worden verhoogd tijdens de eerste vier weken van de behandeling en daarna mag de dosering niet vaker dan om de 2 weken worden verhoogd. De maximale dosering van Jakavi is tweemaal daags 25 mg.

In de Europese registratiestudie (COMFORT-II) was de mediane ruxolitinib dosering 30 mg per dag⁷. De gemiddelde dagelijkse ruxolitinib dosering in de COMFORT-I studie was 31 mg per dag, net als voor patiënten uit studie 251 die in het MDACC werden behandeld (N=107)⁸. Op basis van deze gegevens wordt aangenomen dat ruxolitinib bij de meeste patiënten wordt toegepast in een dosering van 30 mg per dag (gegeven als tweemaal daags 15 mg).

De mediane behandelduur was na 61 weken follow-up nog niet bereikt in de COMFORT-II studie⁷. Daarnaast kreeg 75% van de patiënten in de ruxolitinib behandelarmen van beide fase III studies ten tijde van de cut-off datum voor data analyse de studiemedicatie nog steeds toegediend^{7,9}. Ook de lange termijn gegevens van studie 251 geven aan dat meer dan 50% van de studiedeelnemers gedurende meerdere jaren met ruxolitinib werden behandeld⁸. Op basis hiervan wordt aangenomen dat myelofibrose patiënten met ziektegerelateerde splenomegalie of symptomen langdurig (gedurende 365 dagen per jaar) met ruxolitinib worden behandeld.

Tabel 3 Kosten per patiënt voor toepassing van ruxolitinib bij myelofibrose

	<i>ruxolitinib</i>
Dagelijkse dosering	30 mg per dag
aantal doses /dag	2 x 15 mg
inkoopkosten per 15 mg (A.I.P.)	€68
Therapietrouw	100%
Duur van gebruik	365 dagen per jaar
Totale kosten per jaar	€49,640

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 4 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer ruxolitinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie primaire of secundaire myelofibrose.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Doordat therapietrouw op 100% is gezet en substitutie op 0 zijn in tabel 4 geschatte totale kosten per jaar waarschijnlijk een beperkte overschatting.

Tabel 4: Rming van de totale kosten van de toevoeging van ruxolitinib aan het behandelarsenaal voor myelofibrose

jaar	Schatting patiënten-aantal	Markt-penetratie	aantal patiënten	Totale kosten /jaar/patiënt <i>ruxolitinib</i>	Totale kosten per jaar
2013	Aanvrager	50%	125	€49,640	€3,1 mln
	CG	50%	295	€49,640	€7,3 mln
2014	Aanvrager	75%	125	€49,640	€4,7 mln
	CG	75%	295	€49,640	€11,0 mln
2015	Aanvrager	100%	125	€49,640	€6,2 mln
	CG	100%	295	€49,640	€14,6 mln

4. Conclusies

Rekening houdend met de hierboven beschreven aannames en berekeningen met betrekking tot de patiëntenaantallen, marktpenetratie en kosten zal opname op lijst 1B van het GVS van ruxolitinib (Jakavi®) bij myelofibrose gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €6,2 – €14,6 miljoen in het derde jaar na opname (bij volledige marktpenetratie).

Hierbij bestaat vooral onzekerheid over de patiëntenaantallen die in aanmerking komen voor behandeling met ruxolitinib.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke adviesraad vastgesteld in zijn vergadering van 22 april 2013.

5. Referenties

- ¹ Public summary of opinion on orphan designation for (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of chronic idiopathic myelofibrosis. *EMA 07-11-2008*.
- ² Centraal Bureau voor Statistiek. Bevolkingsteller Nederland. Geraadpleegd op 1 februari 2013.
- ³ Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Patiënteninformatie: Myelofibrose. NVvH 30 juli 2011. URL: <http://www.hematologienederland.nl/myelofibrose> Geraadpleegd 1 februari 2013
- ⁴ Relatieve overleving van kankerpatiënten (18 jaar en ouder) in Nederland – Overige myeloproliferatieve aandoeningen (ICD-codes D45, D47). Vereniging Integrale Kankercentra. URL: www.iknl.nl/uploaded/FILES/Landelijk/cijfers/overleving/13.xls Geraadpleegd 1 februari 2013
- ⁵ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901
- ⁶ Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: The Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012;87:25-33
- ⁷ Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787-98.
- ⁸ Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 2012;120:1202-09.
- ⁹ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807.