

Farmacotherapeutisch rapport palifermin (Kepivance®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel palifermin (Kepivance®). Palifermin is geregistreerd voor het verlagen van de incidentie, het verkorten van de duur en de ernst van orale mucositis bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myeloablatieve therapie geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis en die autologe hematopoëtische stamcelondersteuning nodig hebben. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo plus de best mogelijke ondersteunende behandeling ('best supportive care'). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Op dit moment is in de dagelijkse praktijk de behandeling van orale mucositis palliatief en symptomatisch. De huidige beschikbare interventies hebben echter geen bewezen effectiviteit of laten een zwak dan wel tegenstrijdig bewijs van effectiviteit zien. Het gebruik van palifermin leidt tot een statistisch significante reductie van de duur en ernst van orale mucositis bij patiënten die intensieve chemotherapie of radiotherapie ondergaan voorafgaand aan stamceltransplantatie bij hemato-oncologische aandoeningen. Het bijwerkingenprofiel van palifermin komt overeen met de farmacologische werking van palifermin op de huid en het mondepitheel. Opgetreden bijwerkingen waren hoofdzakelijk licht tot matig-ernstig van aard en reversibel. Lange-termijn effecten zijn nog niet bekend. Gebruik van palifermin leidt tot een statistisch significante afname in de duur van beperkingen tijdens het dagelijks functioneren en verbetering in het fysiek en functioneel welbevinden van patiënten.

Eindconclusie therapeutische waarde

Palifermin heeft een aangetoonde therapeutische meerwaarde bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning - geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis - aangezien het de duur en de ernst van orale mucositis in aanzienlijke mate reduceert.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Palifermin (Kepivance®)
<i>Samenstelling</i>	6,25 mg palifermin per injectieflacon (gereconstitueerd met 1,2 ml water; 5mg/ml oplossing)
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Het verlagen van de incidentie, het verkorten van de duur en de ernst van orale mucositis bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myeloablatieve therapie geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis en die autologe hematopoëtische stamcelondersteuning nodig hebben.
<i>Dosering</i>	Aanbevolen dosering is 6 maal een intraveneuze bolusinjectie van 60 µg/kg/dag, toegediend als volgt: <i>Premyeloablatieve therapie (3 doses):</i> De eerste drie doses gedurende drie opeenvolgende dagen voorafgaand aan de myeloablatieve therapie, de derde dosis 24 tot 48 uur vóór de myeloablatieve therapie. <i>Postmyeloablatieve therapie (3 doses):</i> De eerste dosis (=vierde totaal) dient na, maar op dezelfde dag als de infusie met hematopoëtische stamcellen te worden toegediend en ten minste vier dagen na de laatst toegediende (=derde) dosis.

Werkingsmechanisme	Palifermin is een met behulp van recombinant-DNA-technologie in <i>E. coli</i> geproduceerd humane keratinocyten-groefactor (KGF). KGF is een eiwit dat zich richt op epitheelcellen door binding aan specifieke receptoren op het celoppervlak waardoor proliferatie, differentiatie en up-regulatie van cytoprotectieve mechanismen worden gestimuleerd.
Bijzonderheden	Geen.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Orale mucositis is een aandoening van het mondslijmvlies die wordt gekarakteriseerd door een variabel beeld met pijn, oedeem, erytheem en ulceraties. Bij ernstige orale mucositis vormen ernstige infecties en febrile neutropenie levensbedreigende complicaties, leidend tot een noodzakelijk langer verblijf in het ziekenhuis.

Orale mucositis is met name een belangrijk probleem bij patiënten die chemotherapie of radiotherapie ondergaan. De geschatte incidentie van orale mucositis bij oncologische patiënten varieert van 40% bij patiënten behandeld met standaard chemotherapie tot 76% bij patiënten die beenmergtransplantatie ondergaan.¹ In de setting van hoge dosis myelotoxische therapie voorafgaand aan de beenmergtransplantatie is orale mucositis een veelvoorkomende, extreem pijnlijke en invaliderende complicatie.^{2,3}

Ernstige manifestaties van orale mucositis verminderen de kwaliteit van leven in hoge mate en kunnen interfereren met de behandeling van de primaire oncologische aandoening, resulterend in dosisvermindering of uitstel van de behandeling.

De ontwikkeling van orale mucositis is geassocieerd met een aantal tegelijkertijd optredende en opeenvolgende processen; pathofysiologisch worden vier fasen onderscheiden⁴:

- 1) *Initiatie fase*: ook wel *inflammatoire* of *vasculaire* fase genoemd. Beslaat dag 0 tot 5 van de myeloablatieve therapie, gedurende welke cytokines worden afgegeven door het epitheliale weefsel en een toename van de submucosale vascularisatie optreedt.
- 2) *Up-regulatie/epitheel fase*: atrofie en ulceratie van het epitheel treden op.
- 3) *Ulceratieve/bacteriologische fase*: meest complexe en symptomatische fase, valt gewoonlijk samen met de periode waarin de patiënt het maximum qua neutropenie bereikt.
- 4) *Genezingsfase*: hernieuwing van de epitheliale proliferatie en differentiatie, met normalisatie van het aantal witte bloedcellen en herstabielisatie van de lokale microbiële flora.

De schade aan de epitheliale laag varieert van milde atrofie tot ernstige ulceraties. De voornaamste klacht bij mucositis is het optreden van pijn en zwellingen, op termijn mogelijk leidend tot een verminderde tot geheel onmogelijke spraak en orale inname van voeding. In het ergste geval geeft dit aanleiding tot volledige parenterale toediening van vocht, voeding en opioïde analgetica. Het effect van mucositis - verlenging van de verblijfsduur in het ziekenhuis; toediening van vocht/vloeibare voeding; adjuvante behandeling van infecties; aanpassingen van de optimale oncologische behandeling - heeft belangrijke klinische en economische consequenties.⁵

De ernst van de mucositis wordt onderverdeeld in graad 0 tot 4 op grond van de WHO classificatie, waarbij objectieve, subjectieve en functionele uitkomstmaten met elkaar worden gecombineerd.⁶

Tabel 1. WHO gradering orale toxiciteit⁶

	Bevindingen
Graad 0	Geen objectief afwijkende bevindingen.
Graad 1	Gevoeligheid of pijn van mondmucosa met of zonder erytheem, geen ulceraties aanwezig.
Graad 2	Aanwezigheid van ulceraties met erytheem. Inname vast voedsel is mogelijk.
Graad 3	Uitgebreid erytheem en ulceraties. Slechts inname vloeibaar voedsel mogelijk.

Graad 4	Ernstige mucositis in de mate waarbij orale voedselintake onmogelijk is (noodzaak kunstmatige voeding).
---------	---

Bij patiënten die stamceltransplantatie ondergaan treedt orale mucositis gewoonlijk zeven tot tien dagen na de start van de cytotoxische myeloablatieve (hoge dosis cytostatica en/of radiotherapie) behandeling op. Orale ulceratie heeft een mediane duur van 6 dagen (range 1 tot 17 dagen) en is bij de meeste patiënten hersteld rond de 15^e dag na stamceltransplantatie. Normaliter is op ongeveer de 22^e dag na stamceltransplantatie de orale mucosa volledig genezen.¹

In de dagelijkse praktijk is de behandeling van orale mucositis palliatief en symptomatisch. Ter voorkoming van het optreden van orale mucositis wordt een adequate mondhygiëne aanbevolen, eventueel gecombineerd met desinfecterende/beschermende mondspoelingen (zoals chloorhexidine, waterstofperoxide, natriumbicarbonaat, GM-CSF (granulocyt-/macrophage- colony stimulating factor) en NaCl 0,9%). De klinische werkzaamheid en effectiviteit van deze behandelingen is echter nooit aangetoond.^{7,8} Dit geldt ook voor cryotherapie (het kauwen op ijssnippers voorafgaand aan de chemotherapie). Een systematische review gepubliceerd door de Cochrane Library geeft ook aan dat de huidige beschikbare interventies geen bewezen effectiviteit of zwak dan wel tegenstrijdig bewijs van effectiviteit laten zien.⁷ Amifostine (Ethyol®) is in Nederland geregistreerd met (onder andere) als indicatie de bescherming tegen acute en late xerostomie bij hoofd-/halstumoren in associatie met een standaard gefractioneerde radiotherapie.⁹ Klinische studies laten zien dat amifostine het risico op ernstige orale mucositis reduceert bij patiënten die chemotherapie in het kader van stamceltransplantatie ondergaan.¹⁰⁻¹² Amifostine veroorzaakt echter frequent acute toxiciteit, zoals misselijk, braken, hypotensie, allergische reacties en smaakveranderingen. Aanbevolen wordt om voorafgaand aan en gedurende de behandeling met amifostine anti-emetica toe te dienen. Soms is de toxiciteit van amifostine zo ernstig dat de therapie onderbroken of gestaakt moet worden.⁸ De geregistreerde indicatie van amifostine wijkt dus duidelijk af van die van palifermin.

Volgens de MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) richtlijn is palifermin de aangewezen therapie ter preventie en behandeling van orale mucositis bij patiënten die hoge-dosis chemotherapie (met of zonder totale lichaamsbestraling) plus hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan.¹³

In Nederland is (nog) geen evidence-based richtlijn ontwikkeld met betrekking tot preventie en behandeling van orale mucositis bij deze groep patiënten. Het NIVEL is in samenwerking met het Landelijke Expertisecentrum Verpleging en Verzorging (LEVV) en de Universiteit Nijmegen bezig met het opzetten van een richtlijn. De voornaamste activiteiten in het project zijn: systematische beoordeling van bestaande richtlijnen omtrent orale mucositis bij kankerpatiënten; een meta-review van bestaande systematische literatuure reviews op dit terrein; verwerken van de bestaande evidentie in een richtlijn in overleg met een expertpanel en een patiëntenpanel en het testen van deze evidence-based richtlijn op bruikbaarheid op twee ziekenhuisafdelingen.

Tevens formuleerde de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) het volgende statement:

‘Op basis van de gepubliceerde fase III studie van Spielberger *et al.*¹⁴ en de preliminaire gegevens van de ervaringen binnen de HOVON groep acht HOVON het gebruik van palifermin geïndiceerd binnen het registratiegebied autologische stamceltransplantatie (voor hematologische maligniteiten).’

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Om een plaatsbepaling aan te kunnen geven dient de werkzaamheid van een middel beoordeeld te worden ten opzichte van de werkzaamheid van het middel dat geldt als de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De standaardbehandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerste keuze behandeling, waarvan de effectiviteit bewezen is. Er is geen evidence based standaardtherapie voor preventie en behandeling van orale mucositis. In Nederland is de gebruikelijke behandeling van orale mucositis symptomatisch. Vergeleken wordt dan ook met placebo plus de best mogelijke ondersteunende zorg (‘best supportive care’).

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst¹⁵ van het registratiedossier, de EPAR¹ en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 21 augustus 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: palifermin, Kepivance, al of niet in combinatie met orale mucositis (Query: ("fibroblast growth factor 7"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "fibroblast growth factor 7"[MeSH Terms] OR palifermin[Text Word]) AND (("stomatitis"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "stomatitis"[MeSH Terms] OR oral mucositis[Text Word]). Het onderzoek leverde geen relevante aanvullende referenties op.

4. Therapeutische waarde

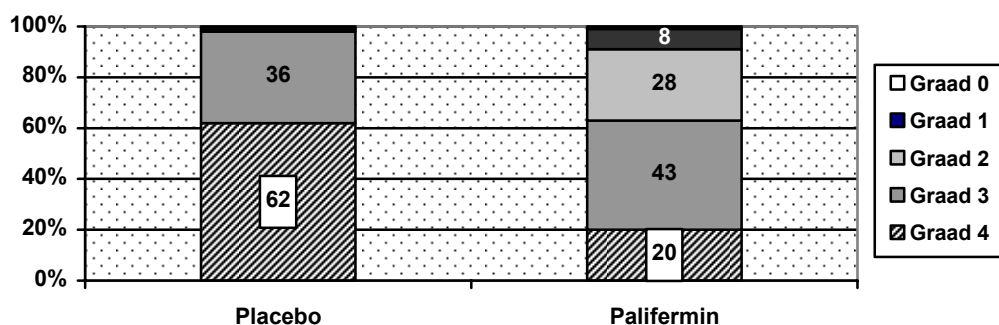
De therapeutische waarde van palifermin is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit

De werkzaamheid en effectiviteit van palifermin werden vastgesteld in een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde fase III studie¹⁴ waarin 212 patiënten cytotoxische hoge-dosis therapie kregen toegediend (myeloablatie) bestaande uit gefractioneerde totale lichaamsbestraling (TBI, 12 Gy totale dosis), hoge doses etoposide (60 mg/kg) en hoge doses cyclofosfamide (100 mg/kg), gevolgd door ondersteuning met infusie van perifere bloedvoorlopercellen, ter behandeling van hematologische maligniteiten. De meeste patiënten waren gediagnosticeerd met non-Hodgkin lymfoom (65% in de placebogroep en 68% in de palifermingroep). Daarnaast hadden de patiënten voornamelijk de ziekte van Hodgkin (22% versus 20%) of multipel myeloom (8% versus 10%) als onderliggende hemato-oncologische aandoening. De resterende 7 patiënten leden aan leukemie; ALL (1), AML (5) en CLL (1). Palifermin werd toegediend aan 106 patiënten als een dagelijkse intraveneuze injectie van 60 mcg/kg gedurende drie opeenvolgende dagen voorafgaand aan de start van de cytotoxische therapie en gedurende drie opeenvolgende dagen na perfusie van perifere bloedvoorlopercellen. De overige 106 patiënten kregen placebo en de best mogelijke ondersteunende zorg.

Het primaire eindpunt ten aanzien van de werkzaamheid was het aantal dagen dat de patiënten ernstige orale mucositis hadden (graad 3-4 op de orale toxiciteitsschaal van de WHO). Andere eindpunten waren onder meer incidentie, duur en ernst van orale mucositis en de noodzaak voor het gebruik van opioïde analgetica. Patiënten vulden dagelijks een vragenlijst in (OMDQ, Oral Mucositis Daily Questionnaire¹⁶) ter evaluatie van de MTS (mouth and throat soreness)-ernst en het effect hiervan op het dagelijks functioneren.

Figuur 1. Palifermin reduceert de incidentie van ernstige orale mucositis (WHO graad 3-4⁶)



De incidentie van orale mucositis graad 3 of 4 was 63% in de palifermin groep ten opzichte van 98% in de placebo groep ($p < 0,001$). Bij patiënten met deze mate van mucositis was de mediane duur 6 dagen (range 1-22) in de palifermin groep versus 9 dagen (range 1-27) in de placebo groep. Alle patiënten in ogenschouw nemend was de mediane duur van ernstige mucositis 3 dagen in de palifermin groep vergeleken met 9 dagen in de placebo groep ($p < 0,001$). De resultaten betreffende de werkzaamheid van palifermin worden in tabel 2 gepresenteerd.

Tabel 2. Orale mucositis en gerelateerde klinische gevolgen¹⁴

	Placebo (n=106)	Palifermin (n=106)	p-waarde
Mediaan (25 ^e , 75 ^e percentiel) aantal dagen met orale	9 (6, 13)	3 (0, 6)	<0,001

mucositis graad 3-4*			
Incidentie van patiënten met orale mucositis WHO-graad 3-4	98%	63%	<0,001
Mediaan (25 ^e , 75 ^e percentiel) aantal dagen met orale mucositis graad 3-4 van aangedane patiënten	9 (6, 13)	6 (3, 8)	<0,001
Incidentie van patiënten met orale mucositis graad 4	62%	20%	<0,001
Mediaan (25 ^e , 75 ^e percentiel) aantal dagen met orale mucositis graad 2-4	14 (11, 19)	8 (4, 12)	<0,001
Duur (dagen) van opioïde analgetica gebruik voor orale mucositis: mediaan (25 ^e , 75 ^e percentiel)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	<0,001
Mediane (25 ^e , 75 ^e percentiel) cumulatieve dosis†	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	<0,001
Incidentie totale parenterale nutritie (TPN)	55%	31%	<0,001
Incidentie febrile neutropenie	92%	75%	<0,001

* WHO schaal voor orale mucositis, zie tabel 1.

† equivalenten morfine in mg.

Patiënten die palifermin toegediend kregen rapporteerden statistisch significante verbeteringen in dagelijkse activiteiten¹⁷ (slikken, drinken, eten, praten, slapen, zie ook sectie 4.c.) en gebruikten significant minder narcotische opioïden. De door de patiënten gemelde uitkomsten waren sterk gerelateerd aan de klinische gradering van orale mucositis volgens de WHO schaal. Er waren geen aanwijzingen voor een vertraging in tijd tot hematopoëtisch herstel bij patiënten die palifermin kregen ten opzichte van placebo.

Conclusie:

Het gebruik van palifermin leidt tot een statistisch significante reductie van de duur en ernst van orale mucositis bij hemato-oncologische patiënten die intensieve chemotherapie of radiotherapie ondergaan - geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis - voorafgaand aan autologe stamceltransplantatie.

4.b. Bijwerkingen

De veiligheidsgegevens zijn gebaseerd op 650 patiënten met hematologische maligniteiten die deelnamen aan 3 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken en een farmacokinetisch onderzoek.^{1,15}

De bijwerkingen kwamen overeen met de farmacologische werking van palifermin op de huid en het mondepitheel (zie onder, tabel 4).

De reacties waren hoofdzakelijk licht tot matig van ernst en reversibel. De mediane tijd tot de eerste verschijnselen was 6 dagen na de eerste van de 3 opeenvolgende doses palifermin, met een mediane duur van 5 dagen.

Tabel 3. Bijwerkingen met een \geq 5% hogere incidentie met palifermin dan met placebo

Orgaansysteem	Bijwerking (Zeer vaak > 1/10)
Zenuwstelsel	Smaakverandering
Maagdarmsstelsel	Verdikking of verkleuring van mond/tong
Huid- en onderhuid	Huiduitslag, pruritus en erytheem
Skeletspierstelsel en bindweefsel	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem en koorts

Hematopoëtisch herstel na PBPC (peripheral blood progenitor cells)-infusie was gelijk bij patiënten die palifermin of placebo kregen en er waren geen waarneembare verschillen in ziekteprogressie of overleving.

Palifermin kan bij sommige patiënten leiden tot verhoging van de lipase- en amylasespiegels met of zonder symptomen van buikpijn of rugpijn. De incidentie van deze veranderingen waren bij palifermin ten opzichte van placebo: lipase (28% vs. 23%) en amylase (62% vs. 54%). In deze patiëntenpopulatie zijn geen duidelijke gevallen van pancreatitis gemeld. Fractionering van verhoogde amylasespiegels toonde aan dat de toename overwegend afkomstig is van het speeksel.

Dosisbeperkende toxiciteit werd waargenomen bij 36% (5 van de 14) van de patiënten die 6 doses van 80 µg/kg/dag intraveneus gedurende twee weken kregen toegediend. Deze gebeurtenissen kwamen overeen met die zoals waargenomen bij de aanbevolen dosis, maar waren ernstiger van aard.

Van keratinocytegroefactor-receptoren is bekend dat ze op de oogleden tot expressie worden gebracht. Tot op heden zijn er geen aanwijzingen voor een toegenomen incidentie van cataract bij patiënten die in klinische onderzoeken met palifermin werden behandeld. Effecten op lange termijn zijn nog niet bekend.

Palifermin is een groeifactor die hoofdzakelijk epitheelcellen stimuleert via de keratinocytegroefactor-receptor. Patiënten behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie hebben een hoger risico op het ontstaan van secundaire tumoren, waarvan enkele keratinocytegroefactor-receptoren tot expressie kunnen brengen en, theoretisch, kunnen worden gestimuleerd door keratinocytegroefactor-receptorliganden.

Conclusie:

Palifermin wordt over het algemeen goed verdragen. Het bijwerkingenprofiel van palifermin komt overeen met de farmacologische werking van palifermin op de huid en het mondepitheel. Reacties waren hoofdzakelijk licht tot matig van ernst en reversibel. De veiligheid op lange termijn van palifermin is niet volledig beoordeeld met betrekking tot totale overleving, progressievrije overleving en het ontstaan van secundaire maligniteiten. Vanwege de beperkte ervaring met palifermin kan het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of van bijwerkingen die zich pas uiten na langdurig gebruik niet worden uitgesloten.

4.c. Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt negatief beïnvloed door orale mucositis en is gerelateerd met de ernst van de mucositis. Gebaseerd op de gegevens van het fase III klinisch onderzoek ervaren patiënten met graad 3-4 mucositis een beduidend slechter fysiek, functioneel, sociaal en emotioneel welbevinden in vergelijking tot patiënten met milde mucositis (graad 1-2).

In een fase III studie van **Stiff et al**¹⁷ worden patiënt-gerapporteerde uitkomsten met betrekking tot gevoeligheid van mond- en keelholte (mouth and throat soreness, MTS) en hieraan gerelateerde gevolgen voor het dagelijks functioneren beschreven bij patiënten die palifermin gebruiken versus placebo. Patiënten vulden dagelijks een vragenlijst in (OMDQ, Oral Mucositis Daily Questionnaire¹⁶) ter evaluatie van de MTS-ernst en het effect hiervan op het dagelijks functioneren (zie tabel 4).

Tabel 4. Duur van MTS* en MTS-gerelateerde beperkingen

Beperking	Placebo, n=106 Gemiddelde duur in dagen (range)	Palifermin, n=106 Duur in dagen (range)	Verskil (dagen)	P-waarde
MTS	13,7 (0-25)	8,6 (0-29)	5,1	<0,001
Slikken	12,2 (0-28)	7,8 (0-30)	4,4	<0,001
Drinken	11,8 (0-28)	7,3 (0-29)	4,5	<0,001
Eten	15,6 (0-31)	9,6 (0-28)	6,1	<0,001
Spreeken	9,9 (0-22)	5,4 (0-31)	4,5	<0,001
Slapen	8,8 (0-23)	5,1 (0-29)	3,7	<0,001

* MTS: mouth and throat soreness

De kwaliteit van leven werd gemeten aan de hand van een algemene oncologische kwaliteit-van-leven vragenlijst, Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT)^{18,19}, resultaten staan weergegeven in tabel 5. De scores voor fysiek en functioneel welbevinden waren significant hoger in de palifermin groep.

Tabel 5. FACT¹⁸ scores (AUC) palifermin vs. placebo¹⁷

FACT gebied*	Placebo, n=106 (SD)	Palifermin, n=106 (SD)	P†
Fysiek welbevinden	675,6 (160,5)	724,7 (179,1)	0,003
Functioneel welbevinden	512,4 (174,6)	553,6 (172,7)	0,036
Sociaal welbevinden	901,2 (145,5)	905,0 (135,8)	0,874
Emotioneel welbevinden	778,6 (99,1)	764,6 (135,1)	0,781

Afkortingen: FACT, Functional Assessment of Cancer Treatment; AUC, area under the curve; SD, standard deviatie.

* Hogere waarden corresponderen met een betere kwaliteit van leven.

†Gegeneraliseerde Cochran-Mantel-Haenszel test.

Conclusie:

Gebruik van palifermin leidt tot een statistisch significante afname in de duur van beperkingen tijdens het dagelijks functioneren en verbetering in het fysiek en functioneel welbevinden van patiënten.

4.d. Ervaring

De ervaring met een geneesmiddel bij een bepaalde indicatie is te allen tijde *beperkt* indien het middel nog geen drie jaar op de markt is of indien niet wordt voldaan aan de gebruiksnorm van 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie) dan wel 20.000 patiëntjaren (chronische indicatie).

Palifermin is in december 2004 geregistreerd door de FDA en in Europa is palifermin goedgekeurd voor gebruik als prophylaxe van ernstige mucositis in oktober 2005.

Conclusie:

De ervaring met palifermin is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Palifermin is een groeifactor die de proliferatie stimuleert van epitheelcellen die de KGF-receptor tot expressie brengen. De veiligheid en werkzaamheid van palifermin is niet aangetoond bij patiënten met niet-hematologische maligniteiten waarbij de KGF-receptor niet tot expressie wordt gebracht.

De veiligheid en werkzaamheid/effectiviteit van palifermin zijn niet bij kinderen, adolescentie patiënten, en ouderen vastgesteld. Palifermin dient dan ook niet te worden toegediend bij deze patiëntcategorieën. De behandeling met palifermin dient te geschieden onder toezicht van een ervaren internist(hemato-oncoloog).

Palifermin dient niet te worden toegediend binnen 24 uur vóór of tijdens infusie, of binnen 24 uur na toediening van cytotoxische therapie. In klinisch onderzoek resulteerde toediening van palifermin binnen 24 uur na chemotherapie in een toegenomen ernst en duur van orale mucositis.

4.f. Gebruiksgemak

Palifermin wordt na reconstitutie met 1,2 ml water intraveneus toegediend. Indien heparine wordt gebruikt om een intraveneuze lijn open te houden, dient de lijn voor en na toediening van palifermin te worden gespoeld met een NaCl-oplossing omdat is aangetoond dat palifermin *in vitro* aan heparine bindt. Palifermin mag niet subcutaan worden toegediend vanwege slechte lokale verdraagbaarheid.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De prijs van palifermin bedraagt € 1218,93 per ampul, dit betekent dat de prijs per behandeling (zes doseringen) uitkomt op € 7313,58.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van palifermin

6.a. Claim van de fabrikant

Conform de MASCC richtlijn¹³ en het advies van de stichting HOVON acht de fabrikant het gebruik van palifermin geïndiceerd binnen het registratiegebied autologe stamceltransplantatie bij hematologische maligniteiten aangezien wordt voorzien in een onvervulde behandelbehoefte.

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

Palifermin heeft een aangetoonde therapeutische meerwaarde bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie voorafgaand aan autologe hematopoëtische stamcelondersteuning. Het gebruik van palifermin is uitsluitend geïndiceerd binnen het geregistreerde indicatiegebied aangezien de veiligheid en werkzaamheid van palifermin niet is vastgesteld bij patiënten met niet-hematologische maligniteiten.

7. CFH-advies

Gebruik van palifermin is zinvol voor het verlagen van de incidentie, het verkorten van de duur en de ernst van orale mucositis bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myeloablatieve therapie geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis en die autologe hematopoëtische stamcelondersteuning nodig hebben.

8. Literatuur

1. EPAR palifermin (Kepivance®). EMEA, London (www.emea.eu.int/indexh1.htm).
2. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, et al. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. Support Care Cancer 2000;8:33-9.
3. Blijlevens JM, Gibson RJ, Cummins AG, et al. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. Bone Marrow Transplant 2000;25:1269-78.
4. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 1998;34:39-43.
5. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2001;19:2201-5.
6. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatments, Cancer 1981;47:207-14.
7. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.:CD000978. DOI:10.1002/14651858.CD000978.pub2.
8. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 2004;100(9 suppl):2026-46.
9. Ethylol® SPC (via <http://www.cbg-meb.nl/gnsmiddl/index.htm>).
10. Capelli D, Santini G, De Souza C, et al. Amifostine can reduce mucosal damage after high-dose melphalan conditioning for peripheral blood progenitor cell autotransplant: a retrospective study. Br J Haematol 2000;110:307.
11. Spencer A, Horvath N, Gibson J, et al. Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;35:1-7.
12. Thieblemont C, Dumontet C, Saad H, et al. Amifostine reduces mucosal damage after high-dose melphalan conditioning and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2002;30:769-75.
13. MASCC. Mucositis: Perspectives and Clinical Practice Guidelines - update July 2005 (via http://www.mascc.org/ktml2/images/uploads/Resource_centers/Guidelines_table_12_Oct_05.pdf).
14. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancer. N Engl J Med 2004;351:2590-8.
15. Kepivance® SPC (via <http://www.cbg-meb.nl/gnsmiddl/index.htm>).
16. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Bone Marrow Transplant 2006;37:393-401.
17. Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. J Clin Oncol 2006;24:published ahead of print.
18. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11:570-90.
19. Cella DF. Quality of life outcomes: measurement and validation. Oncology 1996;10(11 suppl):233-46.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 oktober 2006.

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

Kostenprognose van het gebruik van palifermin (Kepivance®) in het kader van de beleidsregel dure geneesmiddelen.

1. Inleiding

CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor palifermin (Kepivance®) in 2007-2008. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

2. Uitgangspunten

De CFH ziet voor palifermin een therapeutische meerwaarde voor het verlagen van de incidentie, het verkorten van de duur en de ernst van orale mucositis bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myeloablatieve therapie geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis en die autologe hematopoëtische stamcelondersteuning nodig hebben¹.

3. Kostenconsequentieraming

Orale mucositis is een bijwerking van myelotoxische chemotherapie die voorafgaand aan een autologe stamceltransplantatie wordt toegediend. Orale mucositis is een aandoening van het mondslijmvlies die wordt gekarakteriseerd door een variabel beeld met pijn, oedeem, erytheem en ulceraties. De voornaamste klacht bij orale mucositis is het optreden van pijn en zwellingen, op termijn mogelijk leidend tot een verminderde tot geheel onmogelijke spraak en orale inname van voeding.

Aantal patiënten

Volgens gegevens van de Werkgroep Nederlandse Stamceltransplantatie registratie (TYPHON) werden er in 2005 465 autologe stamceltransplantaties verricht. In principe komen al deze patiënten in aanmerking voor behandeling met palifermin.

Kosten

De apotheekinkoopprijs van 1 flacon palifermin bedraagt € 1218,93. Per behandeling zijn zes flacons nodig, de overeenkomende kosten bedragen hiermee € 7313,58.

Kostenprognose

Wanneer alle patiënten die zijn aangewezen op een autologe stamceltransplantatie behandeld worden met palifermin (n=475) bedragen de totale kosten voor palifermin op jaarbasis 3,47 miljoen euro. Hiermee voldoet palifermin aan het gestelde kostencriterium voor voorlopige opname op de beleidsregel dure geneesmiddelen.

4. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport palifermin (Kepivance®). Diemen College voor zorgverzekeringen 2006.

Vraagstelling doelmatigheidstoets palifermin (Kepivance®)

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor palifermin (Kepivance®) behandeling bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning – geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van palifermin in de dagelijkse praktijk bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning – geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning
Vergelijkende behandeling	Voor de doelmatigheidsindicatie is palifermin vergeleken met beste ondersteunende zorg.
Effectiviteit	Percentage patiënten met verschillende maten van ernst van orale mucositis. Indirect ook het aantal gewonnen levensjaren en QALY's.
Kosten	Directe medische kosten.
Incrementele kosten-effectiviteit Model	Kostenutiliteitsanalyse KUA (incrementele kosten per gewonnen QALY). Een beslisboom met twee keuzen; palifermin en beste ondersteunende zorg. Een patiënt kan terecht komen in een van de drie groepen patiënten met verschillende maten van ernst van orale mucositis en kan in het geval van graad 2 en graad 3/4 orale mucositis al dan niet overlijden.
Tijdshorizon	Levenslang.
Doelmatigheidsindicatie	De doelmatigheidsindicatie is uitgedrukt in kosten per QALY en is gebaseerd op de registratiestudie van palifermin, de POMA studie en Nederlandse kostengegevens geanalyseerd met behulp van het beschreven model. In het geval van het basis scenario is de IKUR €49.642 per QALY; scenario-analyse laat zien dat variatie in de utiliteit van de onderliggende conditie en de kans op overlijden leidt tot een aanzienlijk spreiding in aantal gewonnen QALY's tussen 0.01 en 0.25 (95% CI) leidt.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van het palifermin wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van het palifermin in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
Gegevensverzameling doelmatigheid	Uitkomstenonderzoek dat bestaat uit drie deelstudies; <ul style="list-style-type: none">• bepaling van de relatie tussen de mate van ernst van orale mucositis en overleving;

	<ul style="list-style-type: none">• bepaling van de utiliteiten in patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning.• verzameling van kostengegevens van Nederlandse patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning die al dan niet palifermin hebben gebruikt.
<i>Gegevensverzameling doeltreffende toepassing</i>	Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van palifermin in Nederland worden niet verzameld.
<i>Duur gegevensverzameling</i>	Onduidelijk
<i>Randvoorwaarden en knelpunten</i>	Er zijn geen randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.
<i>Lopend onderzoek en aanvullende gegevens</i>	<p>De aanvrager noemt in de aanvraag een aantal onderzoeken waarvan hij gebruik wil maken voor het uitkomstenonderzoek:</p> <ul style="list-style-type: none">• De POMA studie: Een observationele studie waarin in 200 patiënten uit 25 transplantatiecentra die melphalan of BEAM ontvangen waarna ze een autologe beenmergtransplantatie krijgen worden gevolgd.• De registratiestudie. In deze studie ontvingen 212 patiënten met een autologe beenmergtransplantatie palifermin (106) of een placebo (106). De resultaten van deze studie lieten zien dat palifermin de incidentie van graad 3/4 orale mucositis significant reduceerde (35% reductie).
<i>Eindconclusie</i>	<p>De CFH is van oordeel dat de vraagstelling een nadere uitwerking behoeft van een aantal onderdelen die van essentieel belang zijn voor een goede uitvoering van de studie en een adequate bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar:</p> <ul style="list-style-type: none">• de aanvrager zal een uitkomstenstudie moeten opzetten en beschrijven waarbij het gebruik van palifermin in de dagelijkse praktijk zal moeten worden gevolgd;• in het model zullen representatieve gegevens met betrekking tot de effectiviteit van palifermin in vergelijking tot beste ondersteunende zorg moeten worden opgenomen;• naast de directe medische kosten zullen ook gegevens over directe niet-medische en indirecte niet-medische kosten moeten worden meegenomen.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van behandeling met palifermin (Kepivance®) bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning – geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van palifermin, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.^{1,3} Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor palifermin is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van palifermin in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over het doelmatige gebruik van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven. De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten: literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit, onderzoeksvraag, doelmatigheidsindicatie, uitkomstenonderzoek, uitvoerbaarheid, randvoorwaarden en knelpunten, bestaand en lopend onderzoek. Daarnaast heeft de CFH op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van palifermin in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

Er is door de aanvrager geen specifiek literatuuronderzoek gedaan naar de doelmatigheid van behandeling met palifermin bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myeloablatieve therapie. De CFH heeft een search uitgevoerd in PubMed met zoektermen 'cost' or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility' EN 'palifermin' or 'oral mucositis' EN 'transplant' or 'SCT' op 26 september 2007. Deze literatuursearch leidde tot 15 publicaties; drie van deze publicaties bevatte extra informatie over de economische impact van orale mucositis in beenmergtransplantatiepatiënten.^{4,6} Eén publicatie toonde aan dat het gebruik van palifermin leidt tot een totale besparing in de ziekenhuiskosten bij beenmergtransplantatiepatiënten.⁴ Een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database leidde tot geen waardevolle additionele referenties.

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

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van palifermin bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in palifermin in verhouding staat tot

de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van palifermin in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

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

In het rapport van de aanvrager wordt een duidelijk onderscheid gemaakt tussen de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek. In de doelmatigheidsindicatie wordt een kosteffectiviteitsmodel beschreven waarbij ook de factoren die onzekerheid rond de kosteneffectiviteitschatting bepalen worden vastgesteld. In het uitkomstenonderzoek wordt vervolgens beschreven welke gegevens moeten worden verzameld om tot een betere schatting van de kosteneffectiviteit na drie jaar te komen.

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

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in het rapport ' Cost-effectiveness of Kepivance in the Netherlands, Study AM5758A'.

4.1. Patiëntenpopulatie

Patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is palifermin vergeleken met beste ondersteunende zorg.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaten gebruikt in de doelmatigheidsindicatie zijn:

- het percentage patiënten met verschillende maten van ernst van orale mucositis. Daarbij is een onderverdeling gemaakt tussen drie groepen:
 - graad 0/1, geen objectieve bevindingen (0) tot aanwezigheid van erytheem plus pijn (1);
 - graad 2, aanwezigheid van ulceraties met of zonder erytheem, patiënt is nog in staat om vast voedsel te nemen;
 - graad 3/4, ulceraties met of zonder erytheem, enkel vloeibaar dieet (3) of kunstmatige voeding (4) is mogelijk.

- op basis van de registratiestudie bij 106 met palifermin en 106 placebo behandelde patiënten is de effectiviteit van palifermin vastgesteld.⁷ Resultaten lieten zien dat gebruik van palifermin leidde tot een afname in de incidentie van graad 3/4 orale mucositis van 35%. Er waren geen gegevens over mogelijke afname in de incidentie van graad 2 orale mucositis, er wordt aangenomen dat dit 25% is. Er wordt aangenomen dat de gereduceerde incidentie van graad 3/4 orale mucositis leidt tot een toename van de incidentie van graad 2 en graad 0/1 orale mucositis (verdeling 77% vs 22%);
- op basis van de POMA studie⁸, een Europese prospectieve patiëntenregistratie van patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myelotoxische therapie en autologe hematopoëtische stamcelondersteuning is de incidentie van orale mucositis in onbehandelde patiënten geschat. Er zijn in deze studie ook 40 Nederlandse patiënten geïnculdeerd;
- de gegevens van de registratiestudie (palifermin behandeling) en POMA studie (de beste ondersteunende zorg) zijn gebruikt in tabel 1 om de percentages patiënten met verschillende maten van ernst van orale mucositis te presenteren.
- voor deze drie groepen (graden 0/1, 2, 3/4 orale mucositis) is de gemiddelde levensverwachting en de kans op overlijden op basis van literatuur vastgesteld.⁹⁻¹¹
- voor deze groepen is ook de gemiddelde utiliteit bepaald op basis van een utiliteit voor de onderliggende ziekte en een afname in utiliteit op basis van de ernst (graad) van mucositis. De utiliteit voor de onderliggende ziekte is met behulp van ICD9 codering en EQ5D calculator (www.ohsu.edu/epc/mdm/calculator.htm) bepaald. De afname in utiliteit naar aanleiding van de ernst van mucositis is niet onderbouwd.
- alleen direct medische kosten zijn meegenomen:
 - kosten van gebruik van palifermin (www.medicijnkosten.nl);
 - kosten van ziekenhuisopname n op basis van de Nederlandse kostenhandleiding.³ Daarbij is aangenomen dat de kosten toenemen naar mate de ernst van mucositis toeneemt¹²;
 - andere mogelijke direct medische kosten zijn niet meegenomen.

Tabel 1: Percentages van verschillende maten van ernst van orale mucositis

	standaard behandeling (POMA) gemiddelde (laag-hoog)	palifermin (registratiestudie) gemiddelde (laag-hoog)
Graad 0/1	36.0% (32.6%-39.4%)	44.5% (37.7%-51.4%)
Graad 2	20.0% (17.2%-22.8%)	26.9% (20.8%-32.9%)
Graad 3/4	44.0% (40.5%-47.5%)	28.6% (22.4%-34.8%)

4.4. Tijdschhorizon

Voor de tijdschhorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is levenslang genomen.

4.5. Model

De aanvrager heeft een elektronische versie van het model toegevoegd aan het eerder beschreven rapport ' Cost-effectiveness of Kepivance in the Netherlands, Study AM5758A'.

Type model:

- er wordt gebruik gemaakt van een beslisboom (zie figuur 1);
- het elektronisch model is gebouwd in Excel;
- er zijn twee keuzen; palifermin en beste ondersteunende zorg;
- een patiënt kan terecht komen in een van de drie groepen patiënten met verschillende maten van ernst van orale mucositis;
- in het geval van graad 2 en graad 3/4 orale mucositis kan een patiënt niet of wel overlijden.

Overgangskansen:

- de kans om in een bepaalde groep met een vastgestelde maat van ernst van orale mucositis terecht te komen is gebaseerd op de klinische registratiestudie⁷;
- de kans om al dan niet te overlijden in het geval van ernstige (graad 2-4) orale mucositis is bepaald op basis van een retrospectieve patiëntenanalyse.¹¹

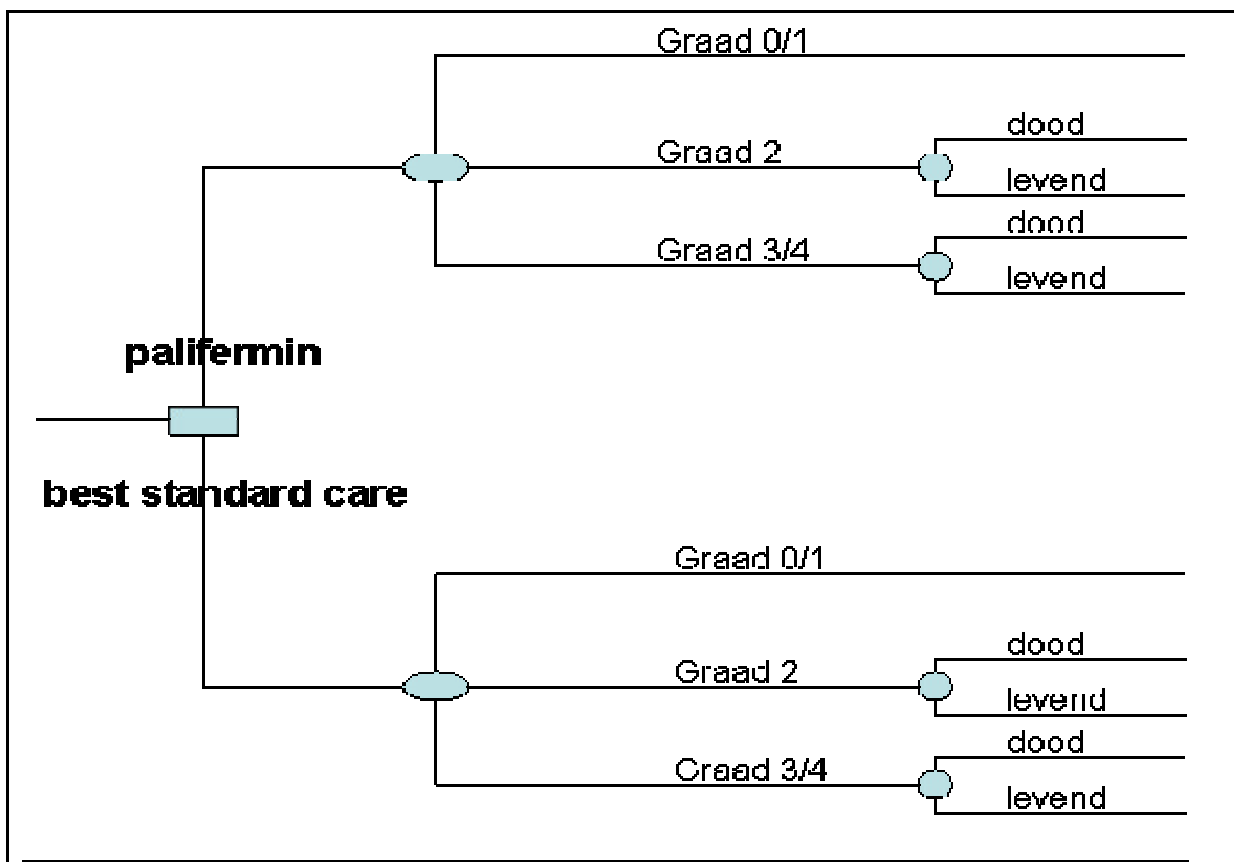
Modelaannames:

- gemiddelde overleving na beenmergtransplantatie in het geval van milde (graad 0-1) orale mucositis is 6-7 jaar^{9,10};
- de utiliteit voor de onderliggende conditie is gebaseerd op een EQ5D calculator voor een patiëntenpopulatie⁸, die zo sterk als mogelijk lijkt op de Nederlandse patiënten die palifermin zullen gaan ontvangen;
- de afname in utiliteit als gevolg van orale mucositis is arbitrair vastgesteld, hiervoor is geen onderbouwing;
- de kosten van een dag in ziekenhuis zijn afhankelijk van de mate van ernst van orale mucositis.¹²

Gevoeligheidsanalysen:

- er zijn een aantal scenario-analysen uitgevoerd om het effect van bepaalde kritische parameters op de incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) te bepalen:
 - basis scenario, geen onzekerheid;
 - variatie in de utiliteit van de onderliggende conditie en de kans op overlijden;
 - variatie in de afname in utiliteit als gevolg van de ernst van de orale mucositis;
 - variatie in alle parameters, gelijkend op een probabilistische gevoeligheidsanalyse. Er is echter geen cost-effectiveness plane toegevoegd.

Figuur 1: Model



4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model laten de volgende resultaten voor palifermin bij orale mucositis zien:

- in het geval van het basis scenario is de IKUR €49.642 per QALY. Het aantal gemiddelde gewonnen QALY's is 0.14 per patiënt;
- variatie in de utiliteit van de onderliggende conditie en de kans op overlijden leidt tot een spreiding in gewonnen QALY's tussen 0.01 en 0.25 (95% CI);
- variatie in de afname van de utiliteit als gevolg van de ernst van de orale mucositis is verwaarloosbaar. Dat is te verklaren door de korte tijdsduur van orale mucositis in vergelijking tot het levenslange perspectief;
- de probabilistische gevoeligheidsanalyse geeft aan dat de spreiding rond de IKUR aanzienlijk is, de spreiding in de incrementele QALY's varieert tussen de 0.01 en 0.33 (95% CI).

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

- het is onduidelijk in hoeverre de verdeling van de mate van ernst van orale mucositis in de beste ondersteunende zorg en palifermin groep (tabel 1) een representatief beeld van de werkelijkheid geeft omdat gegevens uit verschillende studies onder verschillende condities met elkaar vergeleken zijn;
- het is de vraag in hoeverre het samennemen van sommige groepen patiënten met orale mucositis in het model, met name graad 3 en graad 4, de werkelijkheid voldoende weerspiegelt. Om die reden is het aan te raden om ook een analyse uit te voeren waarbij deze groepen afzonderlijk worden meegenomen;
- in de analyse zijn alleen (beperkt) direct medische kosten meegenomen. Gezien de gemiddelde overleving van 6-7 jaar zal het maatschappelijk perspectief moeten worden genomen voor de doelmatigheidsbepaling na drie jaar en zullen dus directe niet-medische en indirecte niet-medische kosten moeten worden meegenomen;
- de geschatte utiliteit van patiënten die kanker hebben gehad en een beenmergtransplantatie hebben doorstaan lijkt aan de hoge kant. Het is aan te nemen dat om die reden de uiteindelijke IKUR ruim boven de €50.000 per QALY zal liggen.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van palifermin in de dagelijkse praktijk te bepalen. Daarbij worden met name de kritische parameters, zoals de relatie tussen overleving en orale mucositis; de kwaliteit van leven bij de onderliggende conditie en bepaling van kostengegevens als uitgangspunten genomen. De aanvrager beschrijft vervolgens drie deelstudies;

- een studie naar de relatie tussen orale mucositis en overleving waarbij het onderscheid tussen de ernst van orale mucositis en overleving nader zal worden vastgesteld;
- een utiliteitsbepaling voor met name de utiliteit van de onderliggende conditie. Het utiliteitsverlies gedurende de orale mucositis is volgens de aanvrager van minder belang omdat de tijdsduur van deze aandoening maar enige dagen bedraagt^{7,13};
- een verzameling van kostengegevens van Nederlandse patiënten die al dan niet palifermin hebben gebruikt uit de POMA studie.⁸

Dit uitkomstenonderzoek lijkt niet geschikt om de doeltreffende toepassing van palifermin in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen.

5.1 Patiëntenpopulatie

In het geval van de studie naar de overleving kunnen patiënten met een beenmergtransplantatie en orale mucositis worden geïncludeerd. Voor de utiliteitsbepaling kan de algemene bevolking worden gebruikt. Voor de kostenbepalingen worden Nederlandse patiënten met een autologe beenmergtransplantatie uit de registratiestudie gebruikt.

5.2 Vergelijkende behandeling

Er is geen sprake van een vergelijkende behandeling omdat er in het uitkomstenonderzoek, zoals de aanvrager definieert, geen vergelijking tussen palifermin en beste ondersteunde zorg wordt gemaakt.

5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek

De gegevens die de aanvrager wil gaan verzamelen kunnen worden beschreven voor de drie deelstudies:

- overleving en orale mucositis;
 - een retrospectieve analyse van een Nederlandse database die gegevens bevat over patiënten die palifermin gebruikt hebben. In deze patiënten kunnen dan gegevens over de mortaliteitskans en de ernst van orale mucositis worden bepaald;
 - een systematische review waarbij op t=3 alle gegevens met betrekking tot de behandeling met palifermin, ernstige orale mucositis, infecties en mortaliteit in patiënten die een autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan worden verzameld en geanalyseerd. Doel is om de relatie tussen ernst van orale mucositis en mortaliteit te bepalen.
- bepaling van utiliteiten:
 - het gaat hier met name om de bepaling van de utiliteit van de onderliggende conditie;
 - de aanvrager stelt voor om door middel van een standard gambling of time trade off methode de utiliteit van de onderliggende conditie in de algemene bevolking te bepalen;
 - beschrijvingen (vignettes) voor de verschillende gezondheidstoestanden zullen moeten worden ontwikkeld op basis van de klinische literatuur over orale mucositis, infecties, autologe beenmergtransplantatie en de bijbehorende onderliggende ziekte/conditie;
 - deze vignettes zullen moeten gevalideerd in overleg met vijf klinici en vijf patiënten, die deze onderliggende conditie hebben. Op basis van hun opmerkingen kunnen deze vignettes worden aangepast;
 - daarna kunnen deze vignettes worden getest in een pilotstudie met 10-15 leden uit de algemene bevolking waarbij interviews gebruik makend van de standard gambling of time trade off methode worden afgenomen om te testen en eventueel aan te passen;
 - uiteindelijk kunnen dan bij 50 leden uit de algemene bevolking standard gambling of time trade off methode interviews worden afgenomen om de utiliteit vast te stellen.
- verzameling van kostengegevens uit de POMA studie⁸, daarbij is met name aandacht voor:
 - duur van de ziekenhuisopname;
 - gebruik van kunstvoeding;
 - gebruik van opioïden;
 - gebruik van anti-infectiva.

5.4. Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De incrementele kostenutiliteit van palifermin bij orale mucositis zal volgens de aanvrager worden berekend op t=3 jaar op basis van de volgende onderdelen:

- het elektronische model zoals is beschreven in de doelmatigheidsindicatie;
- het effect van palifermin, in vergelijking met beste ondersteunende zorg, op de ernst van orale mucositis in patiënten met een autologe beenmergtransplantatie gebaseerd op de registratiestudie⁷ en de POMA studie⁸ (tabel 1);
- de relatie tussen orale mucositis en overleving zoals is vastgesteld in de database of het systematische review;
- de utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden, met name onderliggende conditie, zoals bepaald zijn gedurende de verzameling van utiliteitengegevens;
- de directe medische kosten zoals zijn gesteld bij de Nederlandse patiënten uit de POMA studie.⁸

5.5. Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk

Het uitkomstenonderzoek zoals gedefinieerd door de aanvrager zal geen informatie opleveren om de doeltreffende toepassing van palifermin bij orale mucositis in de dagelijkse praktijk vast te leggen.

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

- De aanvrager zal moeten beschrijven hoe in de komende drie jaar het gebruik van palifermin zal worden gevolgd. Een registratie van nieuwe palifermin gebruikers kan worden gebruikt een om aantal zaken die noodzakelijk zijn voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar en de doeltreffende toepassing vast te leggen. Het gaat daarbij met name om:
 - de effectiviteit van palifermin in vergelijking met de resultaten van de POMA studie.
 - de relatie tussen palifermin, autologe beenmergtransplantatie, orale mucositis en mortaliteit;
 - de bepaling van welke patiënten in de praktijk palifermin ontvangen;
 - mogelijke bijwerkingen van palifermin, ook relatie tot co-medicatie en comorbiditeiten van de patiënten;
 - het voorkomen van neutropenie in de patiënten met een autologe beenmergtransplantatie;
 - de bepaling van kosten van patiënten met een autologe beenmergtransplantatie (inclusief directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten).

6. Uitvoerbaarheid

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

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek, zoals voorgesteld door de aanvrager uitvoerbaar is. Het is echter onduidelijk in hoeverre een uitkomstenonderzoek waarbij ook prospectief gegevens over palifermin gebruikers in Nederland worden verzameld uitvoerbaar is

7. Knelpunten en randvoorwaarden

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

Conclusie: De CFH is van oordeel dat voor het uitkomstenonderzoek, waarbij prospectief gegevens over palifermin gebruikers in Nederland worden verzameld, een aantal randvoorwaarden relevant zijn:

- deelname van ziekenhuizen, artsen en patiënten;
- beschikbaarheid van goede registratiesystemen om gegevens over deze patiënten automatisch op te slaan en vervolgens voor onderzoek te gebruiken;
- voldoende patiënten die met palifermin worden behandeld.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager noemt in de aanvraag een aantal onderzoeken waarvan hij gebruik wil maken voor het uitkomstenonderzoek:

- De POMA studie⁸: Een observationele studie waarin in 200 patiënten uit 25 transplantatiecentra die melphalan of BEAM ontvangen waarna ze een autologe beenmergtransplantatie krijgen worden gevolgd. Van deze patiënten worden gegevens verzameld over:
 - de duur en incidentie van ernstige orale mucositis;
 - gebruik van medische resources voor orale mucositis preventie;
 - behandeling en associaties met infecties en de duur opname.
- De registratiestudie.⁷ In deze studie ontvingen 212 patiënten met een autologe beenmergtransplantatie palifermin (106) of een placebo (106). De resultaten van deze studie lieten zien dat palifermin de incidentie van graad 3/4 orale mucositis significant reduceerde (35% reductie).

Conclusie: De CFH is van oordeel dat door de aanvrager beschreven studies een bijdrage kunnen verzorgen aan bepaling van de doelmatigheid na drie jaar. Met name de POMA studie kan gegevens verzorgen over het incidentie van de verschillende maten van ernst van orale mucositis in patiënten met beste ondersteunende zorg. De CFH is echter van oordeel dat gegevens uit deze twee studies niet alleen kunnen worden gebruikt om de effectiviteit van palifermin in de Nederlandse dagelijkse praktijk, in vergelijking tot beste ondersteunende zorg, te bepalen.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling een nadere uitwerking behoeft van een aantal onderdelen die van essentieel belang zijn voor een goede uitvoering van de studie en een adequate bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar:

- de aanvrager zal een uitkomstenstudie moeten opzetten en beschrijven waarbij het gebruik van palifermin in de dagelijkse praktijk zal moeten worden gevolgd;
- in het model zullen representatieve gegevens met betrekking tot de effectiviteit van palifermin in vergelijking tot beste ondersteunende zorg moeten worden opgenomen;
- naast de directe medische kosten zullen ook gegevens over directe niet-medische en indirecte niet-medische kosten moeten worden meegenomen.

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.

4. Elting LS, Shih YC, Stiff PJ, Bensinger W, Cantor SB, Cooksley C et al. Economic impact of palifermin on the costs of hospitalization for autologous hematopoietic stem-cell transplant: analysis of phase 3 trial results. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(7):806-813.
5. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol* 2007; 5(5):231-235.
6. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007; 15(5):491-496.
7. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351(25):2590-2598.
8. Quinn B, Stone R, Uhlenhopp M, McCann S, Blijlevens N. Ensuring accurate oral mucositis assessment in the European Group for Blood and Marrow Transplantation Prospective Oral Mucositis Audit. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11 Suppl 1:S10-S18.
9. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stemcell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348(19):1875-1883.
10. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, Andersson B, Rodriguez MA, Fayad L et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14(5):737-744.
11. Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M, Andresen S, Kuczkowski E, Pohlman B et al. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 2006; 135(3):374-381.
12. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19(8):2201-2205.
13. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72(5):1612-1617.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.