

Nederlandse Zorgautoriteit  
Mw. drs. C.C. van Beek MCM  
Postbus 3017  
3502 GA Utrecht

Uw brief van  
----

Uw kenmerk  
----

Datum  
29 mei 2009

Ons kenmerk  
PAK/29056553

Behandeld door  
Dr. M.W. van der Linden

Doorkiesnummer  
(020) 797 80 07

Onderwerp  
Azacitidine (Vidaza®) bij myelodysplastische syndromen

Geachte mevrouw Van Beek,

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft de beoordeling van de therapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van azacitidine (Vidaza®) bij de behandeling van myelodysplastische syndromen afgerond. De resultaten van de beoordeling door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) treft u aan in de bijgevoegde rapporten. Voor zover nodig is daarin het commentaar van een aantal partijen op een eerdere conceptversie verwerkt. Het betreft de fabrikant, de HOVON en de NFK.

Het CVZ adviseert u om azacitidine voor de behandeling van myelodysplastische syndromen op te nemen in de stoffenlijst behorende bij de beleidsregel 'dure geneesmiddelen in ziekenhuizen'.

De precieze omschrijving van het advies luidt:

Bij de behandeling van patiënten met myelodysplastische syndromen met prognostische score 'intermediair-2' en 'hoog risico', waaronder patiënten met Chronische Myelomonocyttaire Leukemie en patiënten met Acute Myeloïde Leukemie met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie, heeft azacitidine een therapeutische meerwaarde, mits zij niet (meer) in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie.

De CFH is van oordeel dat de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets goed zijn uitgewerkt en duidelijk zijn beschreven. De aanvrager dient op tijdstip T=3 tevens probabilistische gevoeligheidsanalyses voor de overgangskansen in het model uit te voeren.

Volgens de kostenprognose belopen de kosten voor behandeling met azacitidine bij deze indicatie bij benadering tussen de €3,9 en €5,9 miljoen in het eerste jaar en tussen €7.4 en €11.1 miljoen in volgende jaren.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

## Farmacotherapeutisch rapport azacitidine (Vidaza®) bij de indicatie myelodysplastisch syndroom

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel azacitidine (Vidaza®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de best mogelijke ondersteunende zorg, al dan niet gecombineerd met chemotherapie als inductiebehandeling voor stamceltransplantatie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Azacitidine is door de EMEA als weesgeneesmiddel aangewezen voor een drietal deels overlappende indicatiegebieden:

- Myelodysplastisch Syndroom (MDS) met de prognostische score 'intermediair 2' en 'hoog risico'
- Chronische Myelomonocyttaire Leukemie (CMML) met 10%-29% blasten in het beenmerg zonder myeloproliferatieve ziekte'
- en Acute Myeloïde Leukemie (AML) met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie (volgens de WHO-indeling).

In het ongeblindeerde fase III onderzoek dat centraal stond in de registratie (AZA-001) werden 358 patiënten voor deze indicaties gerandomiseerd naar azacitidine plus standaardbehandeling of alleen standaardbehandeling. De standaardbehandeling bestond uit best mogelijke ondersteunende behandeling of laaggedoseerd cytarabine of intensieve chemotherapie (inductie met cytarabine gevolgd door daunorubicine, idarubicine of mitoxantron). Het primaire eindpunt was algehele overleving, secundaire eindpunten waren tijd tot transformatie naar AML, hematologische respons (complete remissie, partiële remissie) en frequentie van infecties. De mediane overleving was significant langer met azacitidine plus standaardbehandeling ten opzichte van alleen standaardbehandeling (24,5 maanden vs. 15,0 maanden, Hazard Ratio 0,58 95%BI [0,43-0,77]). De secundaire eindpunten verschilden significant in het voordeel van azacitidine plus standaardbehandeling ten opzichte van alleen standaardbehandeling (met name hematologische respons, 29% vs. 12%, p=0,0001). Gastro-intestinale en hematologische bijwerkingen kwamen zeer vaak voor, en vaker dan bij standaardbehandeling.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van patiënten met MDS met prognostische score 'intermediair-2' en 'hoog risico', waaronder patiënten met CMML en patiënten met AML met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie heeft azacitidine een therapeutische meerwaarde, mits zij niet (meer) in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie.

### 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Azacitidine
<b>Samenstelling</b>	Azacitidine (100 mg, na reconstitutie met 4 ml steriel water tot een suspensie 25 mg/ml voor subcutane injectie)
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Als weesgeneesmiddel voor de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie, met: <ul style="list-style-type: none"> <li>- intermediair 2 en hoog risico myelodysplastische syndromen (MDS) volgens het International Prognostic Scoring System (IPSS),</li> <li>- chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) met 10-29% beenmergblasten zonder myelo proliferatieve aandoening,</li> <li>- acute myeloïde leukemie (AML) met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie, volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).</li> </ul>

<b>Dosering</b>	Startdosis voor eerste behandelingscyclus: 75 mg/m <sup>2</sup> lichaamsoppervlak, subcutaan, dagelijks gedurende 7 dagen gevolgd door een rustperiode van 21 dagen (behandelingscyclus 28 dagen).
<b>Werkingsmechanisme</b>	Azacitidine, een pyrimidine nucleoside analogon van cytidine, oefent antineoplastische werking uit door cytotoxiciteit van abnormale hematopoëtische cellen in het beenmerg en hypomethylering van DNA. De cytotoxische effecten resulteren onder andere uit remming van de synthese van DNA, RNA en eiwit, incorporatie van azacitidine in RNA en DNA en activering van DNA-schade-mechanismen. Incorporatie van azacitidine in DNA leidt tot inactivatie van DNA methyltransferasen en hypomethylering van DNA.
<b>Bijzonderheden</b>	Azacitidine is in februari 2002 door de EMEA aangewezen als Weesgeneesmiddel voor behandeling van MDS en in november 2007 door de EMEA als Weesgeneesmiddel voor de behandeling van AML.

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

De myelodysplastische syndromen (MDS) omvatten een heterogene groep clonale hematopoëtische stamcelziekten die gepaard gaan met beenmergfalen, perifere cytopenieën en een variabel risico op progressie naar Acute Myeloïde Leukemie (AML). De meeste patiënten met MDS hebben anemie, infecties door neutropenie en bloedingen door trombocytopenie. De incidentie van MDS in Europa wordt geschat op 4,1/100.000 en neemt toe met de leeftijd tot 22,8/100.000 bij personen ouder dan 70 jaar (Aul C et al, 1992<sup>1</sup>). Voor de vaststelling van het toepassingsgebied voor azacitidine worden een drietal classificatie/indelingssystemen voor MDS gebruikt: De French-American-British classificatie van MDS is gebaseerd op morfologisch onderzoek van bloed en beenmerg (Bennett JM et al, 1982<sup>2</sup>). Deze indeling onderscheidt refractaire anemie (RA, RA met ringsideroblasten (RARS), refractaire anemie met 5 tot 20% blasten (RAEB), refractaire anemie in transformatie naar AML met 21% tot 30% blasten (RAEB-T) en chronische myelomonocytair leukemie (CMML). In de WHO-classificatie van 2001 is het percentage blasten als criterium voor AML verlaagd van 30% naar 20% omdat RAEB-T een vergelijkbaar beloop heeft als AML (Harris NL et al, 1999<sup>3</sup>). Daarnaast is de prognose van MDS slechter indien in meerdere cellijnen dysplasie aantoonbaar is (Witte T de, 2008<sup>4</sup>). Het 'International Prognostic Scoring System' (IPSS) wordt gebruikt voor een prognose op basis van het percentage blasten in het beenmerg, cytogenetica en aantal aangedane cellijnen (Greenberg 1997<sup>5</sup>). De klassen zijn laag, intermediair-1, intermediair-2 en hoog risico. Patiënten met 11-20% blasten in het beenmerg hebben score intermediair-2, met 21-30% score hoog risico<sup>9</sup>.

**Tabel 1. Verkorte weergave van WHO- en FAB classificatie van myelodysplastische syndromen, myelodysplastische/myeloproliferatieve syndromen en AML met 20-30% blasten (Bennett JM et al<sup>2</sup>, Harris NL et al, 2001<sup>3</sup>)\***

WHO	FAB	blasten	
		beenmerg	bloed
RA: refractaire anemie	RA	<5%	geen/sporadisch
RARS: refractaire anemie met ringsideroblasten	RARS	<5%	geen/sporadisch
RCMD: refractaire cytopenie met		geen/sporadisch	<5%

multilineaire dysplasie			
RCMD-RS: refractaire cytopenie met multilineaire dysplasie met ringsideroblasten		geen/sporadisch	<5%
RAEB-1: refractaire cytopenie met excess blasten	RAEB	5-9%	<5%
RAEB-2: refractaire cytopenie met excess blasten	RAEB-T	10-19%	5-9%
	CMML	10-19%	
MDS-U: MDS Unclassified		<5%	geen/sporadisch
Del (5q) syndroom		<5%	<5%
Myelodysplastische/myeloproliferatieve syndromen	CMML	20-29%	

WHO: Wereldgezondheidsorganisatie.

FAB: French-American-British classificatie.

\* Naast bovenstaande gegevens is de morfologie van het beenmerg (dysplasie, Auer-staven, granulokaryopoëse, megakaryopoëse) voor de classificatie van belang. De WHO-klassen RA, RARS, RAEB-1 en RAEB-2 zijn geassocieerd met een kans op AML-progressie binnen 2 jaar van resp. <10%, <10%, ca. 40% en >60%.

Samengevat kan het toepassingsgebied voor azacitidine worden onderverdeeld in een drietal, deels overlappende, patiëntengroepen:

- intermediair 2 en hoog risico myelodysplastische syndromen (MDS) volgens het International Prognostic Scoring System (IPSS);
- chronische myelomonocytair leukemie (CMML) met 10-29% beenmergblasten zonder myeloproliferatieve aandoening;
- acute myeloïde leukemie (AML) met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie, volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

De in Nederland gebruikelijke behandeling voor patiënten met MDS IPSS intermediair-2/hoog risico die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie komt overeen met de Amerikaanse (NCCN 2008<sup>6</sup>) en de Britse (Bowen D et al, 2003<sup>7</sup>) behandelrichtlijnen. De vergelijkende behandeling bestaat uit:

- intensieve chemotherapie (meestal '3+7' schema, bestaande uit inductie met cytarabine 100-200 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 7 dagen, plus op dag 1, 2 en 3 een intraveneus anthracyclinederivaat zoals daunorubicine, idarubicine of mitoxantron evt. gevolgd door 1 of 2 consolidatiebehandelingen).
- best mogelijke ondersteunende zorg indien wordt geoordeeld dat de patiënt geen intensieve chemotherapie kan verdragen.

De best mogelijke ondersteunende zorg kan bestaan uit observatie, psychosociale ondersteuning, behandeling van anemie met rode bloedcel-transfusie en/of erytropoëtische groeifactoren, trombocyt-transfusie bij ernstige trombocytopenie of bloedingen, granulocyt-kolonievormingstimulerende factor (G-CSF) en antibiotica<sup>4</sup>.

Ten slotte kan worden opgemerkt dat laag-gedoseerd cytarabine in Nederland niet of nauwelijks wordt toegepast en dat thalidomide en lenalidomide alleen in kleine niet-gerandomiseerde fase II onderzoeken zijn onderzocht en geen standaardbehandeling vormen.

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

Bij de evaluatie van azacitidine is gebruik gemaakt van het EPAR<sup>8</sup> en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed medische tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 10 maart 2009 de literatuur onderzocht (Medline via PubMed en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): azacitidine, decitabine, Myelodysplastic Syndromes, Myelodysplastic-Myeloproliferative Diseases.

## 4. Therapeutische waarde

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

### 4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

#### 4.a.1 Onderzoeken

Het fase III onderzoek AZA-001 stond centraal in de Europese aanvraag<sup>8</sup> en is gepubliceerd (Fenaux et al, 2009<sup>9</sup>). In AZA-001 is de effectiviteit van azacitidine onderzocht bij patiënten met MDS en IPSS score 'intermediair 2'/'hoog risico' patiënten met CMML en patiënten die volgens de WHO indeling AML met 21-30% blasten in het beenmerg hebben. 358 patiënten met leeftijd =18 jaar, geschatte levensverwachting =3 maanden, Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0-2 en geen eerdere behandeling met transplantatie of cytotoxische middelen werden gerandomiseerd naar azacitidine in de standaard dosering plus conventionele behandeling (n=179) of conventionele behandeling (n=179). De conventionele behandeling, verder te noemen de standaardbehandeling, bestond uit best mogelijke ondersteunende behandeling ofwel 'Best Supportive Care', BSC (n=105) of laaggedoseerd cytarabine plus BSC (n=49) of 'standaard' chemotherapie (inductie met hooggedoseerd cytarabine gevolgd door daunorubicine of idarubicine of mitoxantron) plus BSC (n=25).

Het primaire eindpunt was algehele overleving. Secundaire eindpunten waren tijd tot transformatie naar AML, tijd tot dood of transformatie naar AML, hematologische respons (met name complete remissie, partiële remissie) en hematologische verbetering volgens criteria van de 'International Working Group'<sup>10</sup>, bloedtransfusiebehoefte en frequentie van infecties.

Ondersteunend waren de ongeblindeerde ongecontroleerde fase II onderzoeken CALGB 8921 (Silverman LR et al, 1994<sup>11</sup> en Silverman LR et al, 2006<sup>12</sup>) en CALGB 8421<sup>11,12</sup>. Hierin is de werkzaamheid van intraveneus resp. subcutaan toegediend azacitidine onderzocht bij resp. 48 en 70 patiënten met MDS. In het ongeblindeerde gecontroleerde cross-over fase III onderzoek CALGB 9221 zijn 191 patiënten met MDS onderzocht (Silverman LR et al, 2002<sup>13</sup> en Silverman LR et al, 2006<sup>12</sup>). Van hen werden 99 behandeld met azacitidine, 41 met alleen 'observatie' en, 51 met zowel azacitidine als 'observatie'<sup>12,13</sup>.

In CALGB 8421, CALGB 8921 en CALGB 9221 was het primaire eindpunt hematologische respons (complete remissie+partiële remissie), overige eindpunten waren hematologische verbetering, algehele overleving, infecties en transfusie-onafhankelijkheid.

#### 4.a.2. Resultaten

In AZA-001 was de mediane overleving significant langer met azacitidine plus standaardbehandeling ten opzichte van alleen standaardbehandeling (24,5 vs. 15,0 maanden, Hazard Ratio 0,58 95%BI [0,43-0,77]). De overleving na twee jaar was 50,8% voor patiënten die azacitidine kregen versus 26,2% voor patiënten die standaardbehandeling kregen (p< 0,0001). De secundaire eindpunten verschilden significant in het voordeel van azacitidine plus standaardbehandeling ten opzichte van alleen standaardbehandeling (complete remissie 17% vs. 8%, p=0,015, partiële remissie 12% vs. 4%, p=0,0094 en hematologische verbetering 49% vs. 29%, p< 0,0001). Resultaten waren vergelijkbaar in geplande subgroepenanalyses en ook binnen de vergelijking azacitidine plus BSC ten opzichte van BSC alleen.

Het onderzoek is ongeblindeerd uitgevoerd en er is geen placebo gebruikt. De percentages voor hematologische respons zoals gerapporteerd door de onderzoekers weken af van die volgens de Onafhankelijke Data Review commissie, die een strengere definitie van de verbetering van de waarden van het perifere bloed hanteerde (verbetering=56 dagen)<sup>8</sup>. Het aandeel patiënten met laag-gedoseerd cytarabine was 27,3% in beide groepen.

Volgens het EPAR was het aantal patiënten met ten minste één afwijking van het onderzoeksprotocol 54 (30,2%) in de azacitidinegroep en 70 (39,1%) in de standaardbehandelinggroep<sup>8</sup> terwijl in de publicatie slechts 18 resp. 13 afwijkingen van het protocol worden gemeld<sup>9</sup>. De mediane tijd tot AML-transformatie (een secundair eindpunt) wordt in het EPAR niet maar in de publicatie wel als significant kleiner voor azacitidine opgegeven (EPAR: 20,66 vs. 15,44 maanden, HR [95% BI] 0,80[0,57-1,11]<sup>8</sup>, publicatie: 17,8 maanden vs. 11,5 maanden, 0,50 [0,35-0,70])<sup>9</sup>.

**Tabel 2. AZA-001 fase III onderzoek** (Fenaux et al 2009<sup>9</sup>)

Uitkomsten mediane vervolgduur 21,1 maanden	azacitidine (AZA)+ standaardbehandeling (SB)* (n=179)	SB (n=179)	AZA+SB versus SB
Mediane overleving (maanden)	24,5	15,0	HR, 0,58 95%BI 0,43-0,77
Secundaire eindpunten			
Tijd tot AML (maanden)	17,8,	11,5	HR, 0,50 95%BI 0,35-0,70
Tijd tot dood of AML (maanden)	13,02	7,61	HR, 0,67 95%BI 0,52-0,87
CR	17%	8%	p=0,015
PR	12%	4%	p=0,0094
CR+PR	29%	12%	p=0,0001
Hematologische verbetering	49%	29%	p<0,0001
Transfusie- onafhankelijkheid	45%	11%	p<0,0001
Infecties	60%	92%	RR, 0,66 95%BI 0,49-0,87

HR: Hazard ratio

95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval

CR: Complete Remissie

PR: Partiële Remissie

RR: Relatief Risico

\*SB bestond uit best mogelijke ondersteunende zorg, laaggedoseerd cytarabine of intensieve chemotherapie.

In CALGB 8421 en CALGB 8921 bereikte voor intraveneus versus subcutaan toegediend azacitidine 12% en 12% complete remissie, 4% en 0% partiële remissie, 32% en 23% een hematologische respons<sup>12</sup> In CALGB9221 was het percentage met complete remissie, partiële remissie en totale hematologische respons vergelijkbaar of groter met azacitidine ten opzichte van 'observatie' (resp. 7% vs. 0%, 0% vs. 0%, en 30% vs. 0%). Na vier maanden behandeling werd in de standaardbehandelingsgroep beoordeeld of cross-over naar azacitidine werd toegestaan. Dit gebeurde indien de ziekte was verslechterd maar er minder dan 40% blasten in het beenmerg waren. Van degenen in de 'observatie' groep ging 55% over naar de azacitidinegroep<sup>12</sup>.

4.a.3. *Discussie*: In het AZA-001 onderzoek was de algehele overleving significant en klinisch relevant beter voor patiënten die behandeld werden met azacitidine dan voor patiënten met standaardbehandeling. Op secundaire eindpunten was behandeling met azacitidine eveneens gunstiger.

Het AZA-001 onderzoek is niet dubbelblind placebo-gecontroleerd, wat wel mogelijk was geweest (subcutane injectie met azacitidine of placebo). Dit beperkt de validiteit, want selectieve verschillen in behandeling na randomisatie kunnen dan niet uitgesloten worden. Een (wel geblindeerde) onafhankelijke centrale reviewer kwam tot andere scores van een secundair eindpunt. Ook verschilde het EPAR op diverse punten met de publicatie. Een en ander had echter géén invloed op de conclusies. Het aandeel patiënten met laag-gedoseerd cytarabine was voor Nederlandse begrippen hoog.

De fase II onderzoeken en het ongecontroleerde fase III onderzoeken ondersteunen een gunstig effect van azacitidine op de hematologische respons en algehele overleving.

4.a.4. *Conclusie*: Behandeling met azacitidine leidt bij patiënten met MDS en IPSS score 'intermediair-2/'hoog risico', CMML en (in de WHO-indeling) AML met 21-30% blasten en multilineaire dysplasie, allen zonder voorafgaande stamceltransplantatie, tot een significante winst van de overleving van mediaan 24,5 maanden ten opzichte van 15,0 maanden bij alleen standaardbehandeling.

#### 4.b. Bijwerkingen

In totaal zijn er veiligheidsgegevens beschikbaar van 449 patiënten uit de gecombineerde fase II- en fase III- onderzoeken AZA-001<sup>9</sup>, CALGB8421<sup>11,12</sup>, CALGB8921<sup>11,12</sup>, CALG9221<sup>12,13</sup> en een klinisch farmacologisch cross-over onderzoek, AZA 2002 BA 002<sup>8</sup>.

In het AZA-001 onderzoek was het aantal patiënten dat voortijdig stopte wegens hematologische bijwerkingen groter in de azacitidinegroep dan in de standaardbehandelingsgroep (5% vs. 2%, significantie niet getest)<sup>9</sup>. De meeste patiënten met azacitidine (86%) behoefden geen reductie van de standaarddosering azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup>). In de gecombineerde onderzoeken CALGB8421, CALGB8921 en CALG9221 leidde toxiciteit bij 22 patiënten (12,6%) tot voortijdig stoppen van de behandeling met azacitidine, en 82 patiënten (46,9%) had een interruptie van de behandeling<sup>8</sup>.

Ongewenste bijwerkingen bij behandeling kwamen voor bij alle patiënten met azacitidine, met name hematologische en gastro-intestinale bijwerkingen en daarnaast moeheid, diverse reacties op de injectieplaats, slapeloosheid, hematurie, kortademigheid en aandoeningen van huid en subcutis. Pneumonie kwam in vergelijkbare frequentie voor bij patiënten met azacitidine en met best mogelijke ondersteunende zorg (12,6% vs. 11,8%). In AZA-001 hadden 160 patiënten ten minste één ernstige ongewenste bijwerking (graad 3/4 in de indeling van het National Cancer Institute). De meest frequente ernstige bijwerkingen die ten minste tweemaal vaker voorkwamen bij azacitidine dan bij BSC waren: neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, buikpijn, dyspepsie, misselijkheid, psychiatrische stoornissen, hematurie en stoornissen van huid en subcutis<sup>8</sup>. In de gecombineerde onderzoeken CALGB8421, CALGB8921 en CALG9221 waren anemie, misselijkheid en trombocytopenie het meest frequent. Deze bijwerkingen kwamen in vergelijkbare frequentie voor bij azacitidine en BSC<sup>8</sup>. De eerste melding van trombocytopenie, neutropenie, anemie, obstipatie, misselijkheid, erytheem en overige reacties op de injectieplaats kwam het meest voor tijdens behandelingscyclus 1 en 2<sup>8</sup>. In tabel 3 worden patiënten met =1 bijwerking in AZA-001 met een incidentie =5,0% weergegeven voor zover ze =2 keer vaker voorkwamen met azacitidine dan met BSC, naar ernst<sup>8</sup>.

**Tabel 3. Patiënten met =1 bijwerking in AZA-001 met een incidentie=5,0% die =2 keer vaker voorkwamen met azacitidine dan met BSC, naar ernst (EPAR, 2009<sup>8</sup>).**

Groep	Bijwerking	graad 1/2		graad 3/4	
		azacitidine (AZA)+ SB (n=175)	Alleen SB (n=102)	AZA+ SB (n=175)	Alleen SB (n=102)
		%	%	%	%
Totaal met =1 bijwerking		100	95	91	76
Stoornissen van bloed en lymfatisch systeem	leukopenie	18	2	15	1
	neutropenie	66	28	61	22
	trombocytopenie	70	34	58	28
Gastrointestinale stoornissen	buikpijn, obstipatie, overige <sup>a</sup>	6-50	2-8	0-4	0
	braken, misselijkheid	27-48	7-12	0-2	0
Algemene stoornissen en condities van de toedieningsplaats	moeheid	24	12	3	2
	condities van de toedieningsplaats <sup>b</sup>	5-43	0	0-1	0
Stoornissen van het zenuwstelsel	lethargie	7	2	0	1
Psychiatrische stoornissen	o.a. angst, slaapstoornis	5-23	2-5	0-4	0-1
Nier- en urinewegstoornissen	hematurie	6	2	2	1
Respiratoire, thoracale en mediastinale stoornissen	(inspannings)kortademigheid, keelpijn	6-50	1-5	0-3	0-2
Stoornissen van huid en subcutis	erytheem, petechiën, jeuk, uitslag	7-12	1-3	0-1	0
Vasculaire stoornissen	hypertensie	9	4	1	2
Infecties en infestaties	rhinitis, urineweginfectie	6-9	1-3	2-5	0

SB: Standaardbehandeling, hier: best mogelijke ondersteunende zorg

<sup>a</sup> Dyspepsie, tandvleesbloeding, hemorroïden

<sup>b</sup> Kneuzing, pijn, roodheid, uitslag, reactie, roodheid, hematoom, induratie.



Bij 0,25% van de patiënten is acute overgevoeligheid voor een van de bestanddelen gerapporteerd<sup>8</sup>. Er is één gerapporteerd geval van overdosering<sup>8</sup>.

**Conclusie:** Patiënten moeten vooraf behandeld worden met anti-emetica wegens misselijkheid en braken. De hematologische bijwerkingen en ernstige infecties als gevolg van beenmergdepressie worden meestal behandeld door routinematige controle van het bloedbeeld, aanpassing van het doseerschema, (profylactische) behandeling met antibiotica en/of groeifactoren en eventueel bloedtransfusie. Patiënten moeten gemonitord worden voor tekenen van (intracranële) bloeding, met name bij trombocytopenie. Er is geen specifiek antidotum in het geval van overdosering; ondersteunende behandeling is dan aangewezen.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

De impact van behandeling met azacitidine op de kwaliteit van leven is onderzocht bij 191 patiënten met MDS in het genoemde fase III onderzoek CALGB 9221 Kornblith AB et al 2002<sup>14</sup>). Kwaliteit van leven, gemeten met de centraal telefonisch afgenomen vragenlijsten 'Quality of Life Questionnaire C30' van de 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) en 'Mental Health Inventory' (MHI). Patiënten met azacitidine beleefden een sterkere verbetering in de scores voor moeheid, dyspneu, fysiek functioneren, positief affect en psychologische spanning in vergelijking met standaardbehandeling, na correctie voor het aantal bloedtransfusies. Verbeteringen waren het sterkst voor die patiënten die minimaal 106 dagen behandeld werden<sup>14</sup>.

**Conclusie:** De kwaliteit van leven wordt in positieve zin beïnvloed bij behandeling met azacitidine ten opzichte van standaardbehandeling.

#### **4.d. Ervaring**

Azacitidine is in februari 2002 door de EMEA aangewezen als Weesgeneesmiddel voor behandeling van MDS en in november 2007 door de EMEA als Weesgeneesmiddel voor de behandeling van AML. Er zijn cumulatieve gegevens van 26.938 patiënten bekend uit lopende onderzoeken<sup>8</sup>.

**Conclusie:** De ervaring met azacitidine is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

In AZA-001 werden patiënten met lever-of nierfunctiestoornissen uitgesloten, waardoor de veiligheid voor deze groepen niet beoordeeld kan worden. Evenmin is er onderzoek naar de veiligheid bij zwangerschap en lactatie en bij kinderen en adolescenten. De meeste ongewenste bijwerkingen kwamen voor ongeacht leeftijd (<65 jaar/=65 jaar) en geslacht, zonder klinisch relevante verschillen.

Azacitidine ging in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen bij hogere doses samen met nierfunctiestoornissen zoals een verhoogd serum creatininegehalte, renale tubulaire acidose en nierinsufficiëntie<sup>8</sup>. Ook is er een associatie beschreven tussen azacitidine en leverfunctiestoornissen bij patiënten met solide tumoren en levermetastasen, met name met een albuminegehalte < 30 g/l<sup>8</sup>.

Azacitidine is gecontra-indiceerd bij gevorderde maligne levertumoren en lactatie<sup>8</sup>. Gebruik in de zwangerschap wordt afgeraden tenzij absoluut noodzakelijk<sup>8</sup>. Interacties zijn bij de mens beperkt onderzocht.

**Conclusie:** Bij behandeling met azacitidine moet rekening worden gehouden met genoemde contra-indicaties en terughoudendheid is aangewezen bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen, kinderen en adolescenten.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Gereconsitueerd azacitidine wordt subcutaan toegediend.

**Conclusie:** De toedieningswijze is in de meeste gevallen niet de beperkende factor om behandeling te staken. De duur van de behandeling wordt ingegeven door de mate van toxiciteit en eventuele ziekteprogressie. De meeste toxische reacties treden op in de eerste twee behandelingscycli.

## **5. Overige overwegingen**

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

De apotheek-inkoopprijs excl. BTW per injectieflacon van 100 mg is €381 volgens opgave van de fabrikant.

### **5.b. Bijzonderheden**

De farmacokinetiek is onderzocht in muizen en honden en via de orale en intraperitoneale toedieningsweg. De opname via de subcutane toedieningsweg bij de mens is beperkt onderzocht<sup>3</sup>. In een onderzoek bij muizen met experimentele leukemie die 0,1 mg/muis of 0,5 mg/muis azacitidine kregen, was de cytotoxiciteit in combinatie met vincristine, beta-cytosine arabinoside en adriamycine additief of minder-dan-additief (Presant CA et al, 1981<sup>15</sup>).

Er is onderzoek gaande naar eventuele toepassing van azacitidine bij AML na stamceltransplantatie<sup>16</sup>.

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

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

De fabrikant is van mening dat azacitidine kan worden gebruikt in het kader van de de Nza beleidsregel 'dure geneesmiddelen in ziekenhuizen', voor de indicatiegebieden 'Myelodysplastisch Syndroom (MDS) met de prognostische score 'intermediair 2' en 'hoog risico', 'Chronische Myelomonocytaire Leukemie (CMML) met 10%-29%' blasten in het beenmerg zonder myeloproliferatieve ziekte' en 'Acute Myeloïde Leukemie (AML) met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie (volgens de WHO-indeling)', bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe of allogene stamceltransplantatie.

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

Wat betreft de behandeling bij de geeregistreerde indicaties, waarbij patiënten niet in aanmerking komen voor autologe of allogene stamceltransplantatie, onderschrijft de CFH de claim van de fabrikant. Uit het centrale fase III onderzoek is gebleken dat azacitidine de algehele overleving significant verlengt van mediaan 15,0 maanden bij de standaardbehandeling tot 24,5 maanden bij azacitidine in combinatie met de standaardbehandeling. Ook waren er significante en klinisch relevante gunstige effecten van azacitidine op de hematologische respons, hematologische verbetering, transfusie-onafhankelijkheid en aantal infecties. In ondersteunende onderzoeken werden met name ten aanzien van de hematologische respons vergelijkbare resultaten gevonden.

Het centrale fase III onderzoek is niet dubbelblind en niet placebo-gecontroleerd uitgevoerd.

Gastro-intestinale en hematologische bijwerkingen kwamen zeer vaak voor, en vaker dan bij standaardbehandeling. Bijwerkingen traden vooral op in de eerste twee behandelingscycli.

## **7. CFH-advies**

Azacitidine kan worden toegepast bij de behandeling van patiënten met 'Myelodysplastisch Syndroom (MDS) met de prognostische score 'intermediair 2' en 'hoog risico', waaronder patiënten met CMML en patiënten met AML met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie, die niet in aanmerking komen voor een autologe of allogene stamceltransplantatie.

## **8. Literatuur**

1. Aul C, Gatterman N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1992; 82: 358-367.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51: 189-199.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17: 3835-3849.

4. Witte T de, Loosdrecht AA van, Delforge M. Hoofdstuk 33. Het myelodysplastisch syndroom. In: Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Witte T de, et al (Red). Handboek Hematologie. De Tijdstroom, Utrecht, 2008
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89: 2079-2088. Erratum: Blood 1998; 91: 1100.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, myelodysplastic syndromes. V.2.2008.NCCN, Bethesda, MD, 2008.
7. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003; 120: 187-200.
8. EPAR azacitidine (Vidaza®) (23-01-2009). EMEA, London, 2009. ([www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vidaza/vidaza.htm](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vidaza/vidaza.htm))
9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009; 10: 223-232.
10. Cheson BD, Bennet JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood 2000; 96: 3671-3674.
11. Silverman LR, Holland JF, Demakos EP, et al. Azacitidine (Aza C) in myelodysplastic syndromes (MMDS). CALGB studies 8421 and 8921. Ann Hematol 1994; 68: A12.(Abstract).
12. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: Studies 8421, 8921, and 9221 by the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2006; 24: 3895-3903.
13. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2002; 20: 2429-2440.
14. Kornblith AB, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 2002 15; 20: 2441-2452.
15. Presant CA, Vietti TJ, Valeriote F, et al. Chemotherapy of L1210 leukemia with 5-azacytidine in combination with vincristine, adriamycin, or beta-cytosine arabinoside. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 1283-1288.
16. Jabbour E, Giralt S, Kantarjian H, et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. Cancer 2009; 115: 1899-1905.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 mei 2009.*

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

## **Kostenprognose van opname van azacitidine (Vidaza®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen**

### **1. Inleiding**

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor azacitidine (Vidaza®) bij de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie met intermediair-2 en hoogrisico myelodysplastische syndromen (MDS), chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) en acute myeloïde leukemie (AML) met 20/30% blasten. 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**

#### *2.1 Indicatie*

De indicatie van azacitidine luidt: bij de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie met intermediair-2 en hoogrisico myelodysplastische syndromen (MDS), chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) en acute myeloïde leukemie (AML) met 20/30% blasten.

De indicatie waarvoor de CFH een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld luidt: bij de behandeling van patiënten met MDS met prognostische score 'intermediair-2' en 'hoog risico', waaronder patiënten met CMML en patiënten met de WHO-klasse 'AML met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie' heeft azacitidine een plaats, mits zij niet (meer) in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie.

#### *2.2 Aantal patiënten*

In Europa wordt de incidentie van myelodysplastische syndromen (MDS) geschat op 4,1 /100.000 voor de algemene populatie<sup>1</sup>. Wegens ontbreken gepubliceerde data over patiëntaantallen en het mogelijk gebruik van azacitidine bij deze patiënten zijn de schattingen gebaseerd op de mening van een Nederlands expert (prof. Dr. GJ Ossenkuppele, voorzitter van de HOVON werkgroep Leukemie). De incidentie voor Nederland wordt geschat op ongeveer 4/100.000 voor de algemene populatie. Dit betekent een aantal van 659 nieuwe patiënten per jaar. Hiervan zijn naar schatting 200 tot 300 patiënten gediagnosticeerd volgens het International Prognostic Scoring System (IPSS) als intermediair-2 en hoog-risico myelodysplastische syndromen (MDS). Ongeveer 80% van deze patiënten komt niet in aanmerking voor hematopoëtische stamceltransplantatie. De geraadpleegde expert schat dat in het eerste jaar 40 tot 50% van de nieuwe patiënten met azacitidine behandeld zullen worden en in volgende jaren 80 tot 90% van de patiënten hiermee behandeld zullen worden. In tabel 1 zijn het aantal patiënten voor de eerste drie jaar weergegeven.

	min	max
Patiënten met MDS IPSS Int-2 of High risk	200	300
Niet in aanmerking komend voor HSCT (80%)	160	240
1e jr azacitidine (45%)	72	108
2e jaar azacitidine (85%)	136	204
3e jaar azacitidine (85%)	136	204

### 2.3 Dosering en duur van de behandeling

Azacitidine wordt gegeven in een dosering van 75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, dagelijks subcutaan geïnjecteerd gedurende 7 dagen gevolgd door een rusperiode van 21 dagen<sup>2</sup>. Uit de klinische fase III AZA-001 studie blijkt dat het gemiddeld aantal cycli 10,2 bedroeg<sup>3</sup>. Aangezien 86% van de patiënten geen dosis aanpassingen hebben gehad wordt in deze kostenprognose uitgegaan van 75 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

### 2.4 Prijs van het geneesmiddel

Een injectieflacon bevat 100 mg azacitidine en de apotheekinkoopprijs per flacon bedraagt € 381. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,77m<sup>2</sup> zijn per toediening twee flacons nodig. De gemiddelde kosten per patiënt per behandelcyclus bedragen € 5334. De gemiddelde kosten per patiënt per behandeluur bedragen vervolgens € 54.407. In de onderstaande tabel zijn de totale kosten geschatte kosten op basis van de geschatte patiënten aantallen voor de eerste drie jaren weergegeven.

	min	max
1e jaar azacitidine (45%)	€ 3.917.290	€ 5.875.934
2e jaar azacitidine (85%)	€ 7.399.325	€ 11.098.987
3e jaar azacitidine (85%)	€ 7.399.325	€ 11.098.987

## 3. Kostenprognose

Naar schatting komen er in het eerste jaar minimaal 72 en maximaal 108 patiënten in aanmerking voor behandeling met azacitidine. De kosten bedragen in het eerste jaar tussen de € 3,9 en € 5,9 miljoen per jaar. In volgende jaren wordt het minimum aantal patiënten geschat op 136 patiënten en het maximum op 204 patiënten. De totale kosten worden geschat tussen € 7.4 en € 11.1 miljoen. Het gebruik van azacitidine bij de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie met intermediair-2 en hoogrisico myelodysplastische syndromen (MDS), chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) en acute myeloïde leukemie (AML) met 20/30% blasten voldoet hiermee aan het kostencriterium.

## 4. Referenties

1. Aul C, Giagounidis U et al. Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. Ann. Hemtol. 2002; 81: 485-497
2. SMPC Azacitidine
3. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009; 10: 223-232

## **Vraagstelling doelmatigheidstoets azacitidine (Vidaza®) bij de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie met intermediair-2 en hoogrisico myelodysplastische syndromen (MDS), chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) en acute myeloïde leukemie (AML) met 20/30% blasten**

### **Samenvatting**

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor azacitidine bij de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie met intermediair-2 en hoogrisico myelodysplastische syndromen (MDS), chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) en acute myeloïde leukemie (AML) met 20/30% blasten.

#### ***Vraagstelling doelmatigheid***

Wat is de doelmatigheid van azacitidine bij de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie met intermediair-2 en hoogrisico myelodysplastische syndromen (MDS), chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) en acute myeloïde leukemie (AML) met 20/30% blasten (3 jaar na opname in de beleidsregel).

#### ***Patiëntenpopulatie***

De patiëntenpopulatie is gebaseerd op de AZA-001 studie en hierin werden patiënten geïnccludeerd die:

- 18 jaar of ouder waren met een geschatte levensverwachting van minstens drie maanden;
- een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status hadden van 0 tot en met 2;
- volgens de French-American-British (FAB) indeling gedefinieerde refractaire anemie met overmaat blasten, RAEB in transformatie, of chronische myelomonocytten leukemie met tenminste 10% beenmerg blasten en minder dan  $13 \times 10^9$  witte bloedcellen per liter hadden en tot de MDS IPSS Int-2/High risk groep behoorden;
- niet in aanmerking kwamen voor beenmerg of stamceltransplantatie

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

Azacitidine vergeleken met drie behandelopties:

- best supportive care
- laaggedoseerde cytarabine
- intensieve chemotherapie

#### ***Effectiviteit***

Het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs).

#### ***Kosten***

Direct medische kosten.

#### ***Incrementele kosteneffectiviteit***

Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.

#### ***Model***

Het Markov model bestaat uit drie gezondheidstoestanden: 'myelodysplastische syndromen (MDS)', 'acute myeloïde leukemie (AML)' en 'dood'. De cycluslengte bedraagt 5 weken, of 35 dagen en is gebaseerd op het doseringsschema van de AZA-001 studie. De gevoeligheidsanalyses tonen aan dat de utiliteiten en het resource use de meest kritische parameters in het model zijn.

<b>Tijdshorizon</b>	De effectiviteitsdata uit de AZA-001 studie is gebaseerd op drie jaar en deze data is in het model geëxtrapoleerd tot levenslang.
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	De ICERs variëren van € 30.000 tot € 50.000 per gewonnen levensjaar, afhankelijk van de controlearm. De ICURS variëren van € 49.000 tot € 79.000 per QALY, afhankelijk van de controlearm.
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van azacitidine wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van azacitidine in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<b>Gegevensverzameling doelmatigheid</b>	<p>Het uitkomstenonderzoek richt zich met name op het verzamelen van die gegevens die kritisch bleken in de doelmatigheidsindicatie. Een patiënten registratie is inmiddels door HOVON in samenwerking met het iMTA en integrale kankercentra uit vier regio's opgezet.</p> <p>De volgende gegevens worden verzameld:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patiëntenkarakteristieken: leeftijd, geslacht, diagnose en prognose op basis van FAB/WHO/IPSS indelingssystematiek en performance status</li><li>- Zorggebruik: dagen ziekenhuisopname, dagen IC, belangrijke diagnostische procedures, behandelduur medicatie, dosering medicatie, transfusies, behandeling van bijwerkingen, kosten andere gerelateerde medicatie en behandelingen.</li></ul> <p>De volgende aanvullende gegevens zullen worden verzameld:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- kwaliteit van leven: Euroqol 5D en eventueel de QLQ-C30</li><li>- uitkomstmaten: overall survival, ernstige bijwerkingen, hematologische status, aantal opgetreden infecties, tijd tot respons, respons, progressievrije overleving</li></ul>
<b>Gegevensverzameling doeltreffende toepassing</b>	De gegevens die verzameld worden in de patiënten registratie kunnen ook gebruikt worden voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing, waarbij wordt onderzocht de behandeling kan worden verbeterd en hoe azacitidine bij de behandeling het best kan worden ingezet, zowel wat betreft de klinische toepassing als de doelmatige toepassing.
<b>Duur gegevensverzameling</b>	Naar verwachting zal gedurende 2 jaar gegevens worden verzameld.
<b>Randvoorwaarden en knelpunten</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- De bereidwilligheid van ziekenhuizen en betrokken specialisten en afdelingen om de te participeren in de patiënten registratie;</li><li>- Het aantal patiënten dat in de patiënten registratie wordt opgenomen moet voldoende groot zijn;</li><li>- Voldoende gebruik van de verschillende vergelijkende behandelingen in de dagelijkse praktijk;</li><li>- Kwaliteit van de gegevens;</li><li>- Onduidelijkheid over de verandering van de behandeling</li></ul>
<b>Lopend onderzoek en aanvullende gegevens</b>	De aanvrager beschrijft een aantal studies die op afzienbare termijn gaan starten of al gestart zijn. Een onderzoek zal waarschijnlijk een informatieve waarde hebben voor het uitkomstenonderzoek.

## **Eindconclusie**

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor azacitidine voldoende is uitgewerkt. De aanvrager dient op tijdstip T=3 tevens probabilistische gevoeligheidsanalyses voor de overgangskansen in het model uit te voeren.

## **1. Inleiding**

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van azacitidine (Vidaza®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van azacitidine, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor azacitidine 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 azacitidine 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 de doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

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

## **2. Literatuuronderzoek**

De aanvrager heeft het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van azacitidine uitgevoerd in Medline met de zoektermen 'quality of life', 'costs', 'cost-effectiveness', 'cost-utility' in combinatie met de zoektermen 'myelodysplastic syndromes' en 'MSD'. Er werden twee relevante studies gevonden die zijn gebruikt in de doelmatigheidsindicatie.

De CFH heeft op 26 februari 2009 een additioneel literatuuronderzoek in Medline, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'azacitidine' en 'myelodysplastic syndromes' en 'acute myeloid leukemia' en 'chronic myelomonocytic leukaemia' in combinatie met de zoektermen 'cost' of 'utility' of 'cost-effectiveness' of 'cost-benefit' of 'treatment costs'. Dit leverde geen extra resultaten op.

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

## **3. Onderzoeksvraag**

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van azacitidine bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in azacitidine 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 azacitidine in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van azacitidine in 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 azacitidine 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 azacitidine 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 vooral 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 azacitidine in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft voor de doelmatigheidsindicatie van azacitidine gebruik gemaakt van een economisch model. Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek richt zich zowel op de gegevensverzameling ten behoeve van de doelmatigheid op t=3 jaar als op de doeltreffende toepassing van azacitidine.

**Conclusie:** De aanvrager heeft een Nederlandse doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek ten behoeve van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing in de vraagstelling beschreven.

## 4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie zoals berekend middels een Markov model die is gebaseerd op data uit de fase III multicenter trial AZA PH GL 2003 CL 001 (AZA-001)<sup>4</sup>. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het t=0 model zijn uitgebreid beschreven in de aanvraag.

Op basis van de uitgevoerde analyses worden de kritische parameters aangewezen die een grote impact hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio en waarnaar nader onderzoek zou moeten uitgaan voor het vaststellen van de doelmatigheid op t=3. Het t=0 model zal enigszins worden aangepast en dan gebruikt worden voor de berekening van de doelmatigheid op t=3 jaar.

### 4.1 Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie is gebaseerd op de AZA-001 studie en hierin werden patiënten geïncludeerd die:

- 18 jaar of ouder waren met een geschatte levensverwachting van minstens drie maanden;
- een Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG) performance status hadden van 0 tot en met 2;
- volgens de French-American-British (FAB) indeling gedefinieerde refractaire anemie met overmaat blasten, RAEB in transformatie, of chronische myelomonocyten leukemie met tenminste 10% beenmerg blasten en minder dan  $13 \times 10^9$  witte bloedcellen per liter hadden en tot de MDS IPSS Int-2/High risk groep behoorden;
- niet in aanmerking kwamen voor beenmerg of stamceltransplantatie

De exclusiecriteria waren:

- therapiegerelateerde MSD
- eerder gebruik van azacitidine of andere cytotoxische behandeling
- eerdere transplantatie

Uiteindelijk zijn 358 patiënten geïncludeerd, de mediane leeftijd van de deelnemers was 69 jaar en 70% van de deelnemers was man.

## **4.2 Vergelijkende behandeling**

Voor de doelmatigheidsindicatie is azacitidine vergeleken met drie behandelopties:

- best supportive care
- laaggedoseerde cytarabine
- intensieve chemotherapie

## **4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

De primaire uitkomstmaten zijn het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaren (QALY).

Door het ontbreken van data over utiliteiten in de literatuur en in de AZA-001 studie zijn EORTC scores van de CALBG studie<sup>5</sup> omgezet in EQ-5D utiliteiten. Hiervoor is de algoritme van McKenzie et al<sup>6</sup> gebruikt. De patiënten uit de CALBG studie waren op het moment van insluiting in het onderzoek iets jonger en gezonder dan de patiënten uit de AZA-001 studie. De utiliteiten hebben door dit verschil in populatie een geringe aanpassing ondergaan. Disutiliteiten wegens bijwerkingen zijn niet meegenomen in het model wegens het ontbreken van data. Vanwege de grote onzekerheid rondom de gebruikte utiliteiten en de grote invloed op de IKUR is de aanvrager voornemens om de utiliteiten in het registratie onderzoek te onderzoeken.

Alleen de directe kosten binnen de gezondheidszorg worden opgenomen in het model, namelijk de kosten van azacitidine, laaggedoseerde cytarabine, chemotherapie, medicatie, tests, ligdagen, poliklinische consulten en bloedtransfusies. Zorgconsumptie is gebaseerd op de mening van zes klinische experts uit het Verenigd Koninkrijk. Consultatie wees uit dat de zorgconsumptie toepasbaar is voor de Nederlandse situatie. Vervolgens wordt gebruik gemaakt van Nederlandse data (Handleiding voor kostenonderzoek) om de kosten voor zorgconsumptie in euro's (basisjaar 2008) te berekenen. In het registratie onderzoek zal de zorgconsumptie tevens worden meegenomen en de huidige schattingen vervangen in het model.

## **4.4 Tijdshorizon**

Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is een levenslange tijdsperiode genomen. De effectiviteitsdata uit de AZA-001 studie is gebaseerd op drie jaar en deze data is in het model geëxtrapoleerd tot levenslang.

## **4.5 Model**

### Modelstructuur

Het Markov model bestaat uit drie gezondheidstoestanden: 'myelodysplastische syndromen (MDS)', 'acute myeloïde leukemie (AML)' en 'dood'. Onder de gezondheidstoestand 'MDS' vallen de drie geregistreerde indicaties en onder de gezondheidstoestand 'AML' wordt verstaan AML met > 30% blasten. De cycluslengte bedraagt 5 weken, of 35 dagen en is gebaseerd op het doseringsschema van de AZA-001 studie. Alle patiënten starten in de gezondheidstoestand 'myelodysplastische syndromen (MDS)' en in volgende modelcycli kunnen patiënten blijven in de huidige gezondheidstoestand of overgaan naar de twee andere gezondheidstoestanden. Patiënten ontvangen eerstelijns behandeling, afhankelijk van de behandelarm, gedurende de gezondheidstoestand 'myelodysplastische syndromen (MDS)'. Zodra patiënten overgaan naar de gezondheidstoestand 'acute myeloïde leukemie (AML) met > 30% blasten' ontvangen zij enkel nog best supportive care. De aanvrager geeft aan dat hiervoor is gekozen aangezien enkel de behandeling van het myelodysplastisch syndroom het doel van de evaluatie was.

### Overgangskansen

De overgangskansen en de tijd tussen de overgang van de beste respons tot progressieve ziekte dan wel dood zijn afkomstig uit de AZA-001 studie.

### Modelaannames

Voor het model zijn de volgende aannames gedaan:

- Er is geen behandel-effect voor de patiënten in de gezondheidstoestand 'acute myeloïde leukemie (AML) met > 30% blasten' en de tijd die patiënten in deze gezondheidstoestand doorbrengen wordt in alle drie behandelarmen gelijk verondersteld.
- Zodra patiënten in de gezondheidstoestand 'acute myeloïde leukemie (AML) met > 30% blasten' terecht komen ontvangen zij enkel 'best supportive care'

- De bijwerkingen van patiënten zijn gebaseerd op de data van de AZA-001 studie. Hoewel in de studie een afname van bijwerkingen werd gevonden, is deze afname niet gemodelleerd. Dit is een conservatieve aanname in het voordeel van de vergelijkende behandelingen.

#### Gevoeligheidsanalysen

Er wordt door de aanvrager verschillende gevoeligheidsanalysen gepresenteerd. Univariante analyses zijn uitgevoerd voor:

- disconteringsvoet (geen en 7% voor kosten en effecten)
- tijdshorizon (weglaten van de extrapolatie naar levenslang)
- kosten van azacitidine variëren
- variëren van de kosten van resource use
- variëren van de utiliteit waarden

Daarnaast zijn probabilistische gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. De aanvrager beargumenteert op basis van de modelaannames dat de overgangskansen een beperkte invloed hebben op de resultaten, Daarnaast geeft de aanvrager aan dat de overgangskansen in gevoeligheidsanalysen zijn opgenomen als de spreiding rond de parameters van de modellen voor extrapolatie van de data. Deze spreiding zal afnemen door de verzamelde data in het registratie onderzoek.

#### **4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar**

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

	IKER	IKUR
Best supportive care	€ 51.586	€ 78.646
Lage dosering cytarabine	€ 36.032	€ 57.689
Intensieve chemotherapie	€ 30.169	€ 48.542

Conclusie: De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie voldoende uitgewerkt.

### **5. Uitkomstenonderzoek**

Het door de aanvrager beschreven uitkomstenonderzoek wordt gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van azacitidine in de dagelijkse praktijk vast te stellen en de doelmatige toepassing van azacitidine in de dagelijkse Nederlandse praktijk te bepalen. Het uitkomstenonderzoek richt zich met name op het verzamelen van die gegevens die kritisch bleken in de doelmatigheidsindicatie. Een patiëntenregistratie (PHAROS) is inmiddels door HOVON in samenwerking met het IMTA en integrale kankercentra uit vier regio's opgezet.

#### **5.1. Patiëntenpopulatie**

Nederlandse patiënten met MDS IPSS Int-2/High Risk, chronische myelomonocyttaire leukemie met 10-29% beenmergblasten zonder myeloproliferatieve aandoening en acute myeloïde leukemie met 20/30% blasten en multilineaire dysplasie uit deelnemende centra zullen in de patient registry worden opgenomen. Geschat wordt dat in het eerste onderzoeksjaar ongeveer 40-50% van deze nieuwe patiënten met azacitidine zullen worden behandeld. De andere patiënten zullen dan als controle dienen. In het tweede onderzoeksjaar wordt geschat dat ongeveer 80-90% van de patiënten die in aanmerking komen voor azacitidine ook daadwerkelijk hiermee behandeld zullen worden, waardoor het aantal controle patiënten in dit jaar kleiner zal zijn. De aanvrager schat dat in de twee jaar durende onderzoeksperiode ongeveer 500 patiënten geïncludeerd zullen worden waarvan minimaal 220 patiënten met azacitidine worden behandeld.

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

De vergelijkende behandeling bestaat uit best supportive care en eventueel standaard chemotherapie. In het uitkomstenonderzoek zullen alle mogelijke behandelingen worden meegenomen.

#### **5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek ten behoeve van doelmatigheid**

Gegevens zullen worden verzameld via een reeds opgezette patiënten registratie. Daarnaast zal nog aanvullend onderzoek worden verricht.

De volgende gegevens worden in de patiënten registratie verzameld:

- Patiëntenkarakteristieken: leeftijd, geslacht, diagnose en prognose op basis van FAB/WHO/IPSS indelingssystematiek en performance status
- Zorggebruik: dagen ziekenhuisopname, dagen IC, belangrijke diagnostische procedures, behandelduur medicatie, dosering medicatie, transfusies, behandeling van bijwerkingen, kosten andere gerelateerde medicatie en behandelingen.

De volgende aanvullende gegevens zullen worden verzameld:

- kwaliteit van leven: alle patiënten zullen op moment van toetreden tot de patiënten registratie worden benaderd om deel te nemen aan het kwaliteit van leven gedeelte van het onderzoek. De Euroqol 5D en de QLQ-C30 zullen drie maanden na opname in de patiënten registratie worden afgenomen en vervolgens na het optreden van AML.
- uitkomstmaten: overall survival, ernstige bijwerkingen, hematologische status, aantal opgetreden infecties, tijd tot respons, respons, progressievrije overleving

Gegevens die niet direct verkrijgbaar zijn uit de patiënten registratie zullen uit de ziekenhuissystemen van de diverse ziekenhuizen of de patiëntenstatus worden gehaald.

#### **5.4 Model**

De gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen gecombineerd worden met de gegevens uit de klinische studies. Verschillende parametrische modellen zullen worden getest om de gemiddelde tijd tot sterfte en de gemiddelde behandelduur te kunnen schatten.

#### **5.5 Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar**

Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt van azacitidine zal volgens de aanvrager worden berekend op t=3 jaar op basis het aangepaste t=0 model.

#### **5.6 Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk**

De gegevens die verzameld worden in de patiënten registratie kunnen ook gebruikt worden voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing, waarbij wordt onderzocht de behandeling kan worden verbeterd en hoe azacitidine bij de behandeling het best kan worden ingezet, zowel wat betreft de klinische toepassing als de doelmatige toepassing.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde Nederlandse registratieonderzoek een zinvolle studie is waarbij uiteindelijk een uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit en de doeltreffende toepassing van azacitidine in de Nederlandse praktijksituatie.

### **6. Uitvoerbaarheid**

Gezien het feit dat de patiënten registratie reeds is opgezet in samenwerking met een onderzoeksinstituut is het voorgestelde uitkomstenonderzoek in principe goed uitvoerbaar.

### **7. Knelpunten en randvoorwaarden**

De aanvrager geeft de volgende knelpunten en/of randvoorwaarden aan:

- De bereidwilligheid van ziekenhuizen en betrokken specialisten en afdelingen om de te participeren in de patiënten registratie;
- Het aantal patiënten dat in de patiënten registratie wordt opgenomen moet voldoende groot zijn;
- Voldoende gebruik van de verschillende vergelijkende behandelingen in de dagelijkse praktijk;
- Kwaliteit van de gegevens;
- Onduidelijkheid over de verandering van de behandeling

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager beschrijft een aantal studies die op afzienbare termijn gaan starten of al gestart zijn. Het compassionate use programma is een onderzoek naar het praktisch gebruik van azacitidine, de optredende bijwerkingen en de mate van aanvullende zorg die in de praktijk ingezet wordt bij patiënten met een dringende therapiebehoefte vanwege hun huidige ziektestatus. De aanvrager verwacht dat deze studie een informatieve bijdrage kan leveren aan het uitkomstenonderzoek aangezien het geen klinisch onderzoek betreft. Daarnaast bestaat er het voornemen van de ELN (European Leukemia Network) om een registratie op te zetten voor hoger risico MSD patiënten.

## 9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor azacitidine voldoende is uitgewerkt. De aanvrager dien op tijdstip T=3 tevens probabilistische gevoeligheidsanalyses voor de overgangskansen in het model uit te voeren.

## 10. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 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 richtlijn-prijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 223-232.
5. Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, et al. Impact of Azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a cancer and leukemia group B study. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(10): 2441-2452
6. Mckenzie L and M van der Pol. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health* 2009; 12(1): 167-171

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 mei 2009.*