

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van  
7 augustus 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2790876

Datum  
22 oktober 2007

Ons kenmerk  
PAK/27066484

Behandeld door  
H.J. Gerritsen, apotheker, MPH

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 69

Onderwerp  
Beoordeling bortezomib (Velcade®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 7 augustus 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht het geneesmiddel bortezomib (Velcade®) te beoordelen. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling van bortezomib op 24 september 2007 afgerond. Deze beoordeling treft u aan in het CFH-rapport 07/30 bortezomib (Velcade®), dat als bijlage is toegevoegd.

Op verzoek van de NZa heeft het CVZ de therapeutische waarde van bortezomib reeds in augustus 2005 beoordeeld in het kader van de Beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Op basis van deze beoordeling heeft de NZa bortezomib vervolgens opgenomen op deze beleidsregel.

De beoordeling van bortezomib hangt samen met die van lenalidomide (Revlimid®) die door de CFH ook op 24 september 2007 is afgerond. Om die reden zijn resultaten uit die beoordeling in deze brief vermeld. Voor meer informatie verwijs ik u naar het separaat toegezonden CVZ-advies over de beoordeling van lenalidomide.

#### Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH en beleidsmatige overwegingen adviseert het CVZ u om bortezomib met indicatievoorwaarden op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

#### Achtergrond

Bortezomib wordt toegepast bij multipel myeloom (de ziekte van Kahler), een zeer ernstige vorm van bloedkanker met een dodelijke afloop waarbij beperkte behandelingsmogelijkheden beschikbaar zijn. Het geneesmiddel is geregistreerd voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die minstens één eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of die hiervoor niet in aanmerking komen.

Bortezomib is in de handel als intraveneuze injectie en bevat per ampul 3,5 mg van het geneesmiddel. De toediening vindt twee keer per week plaats gedurende 2 weken gevolgd door een 10-daagse rustperiode. Bortezomib mag maximaal acht keer in een dergelijke behandelcyclus worden gebruikt.

#### Uitkomsten CFH-beoordeling

De CFH oordeelt dat bortezomib niet kan worden geclusterd met een ander geneesmiddel in het GVS. Clustering met lenalidomide is niet mogelijk vanwege het verschil in toedieningsvorm.

Bortezomib wordt toegediend als intraveneuze injectie via een intraveneuze katheter, gevolgd door een spoeling met een natriumchlorideoplossing. De toediening kan in de thuissituatie plaatsvinden mits deze zorgvuldig wordt uitgevoerd.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is bortezomib vergeleken met de combinatie thalidomide en dexamethason, die tot voor kort als standaard-tweedelijnsbehandeling werd beschouwd. De CFH concludeert dat er op basis van indirecte vergelijking sprake is van een therapeutische meerwaarde van de behandeling met bortezomib ten opzichte van de behandeling met de combinatie thalidomide en dexamethason. Een direct vergelijkend onderzoek is echter niet beschikbaar.

De CFH heeft tevens een beoordeling uitgevoerd van het geneesmiddel lenalidomide (Revlimid®) dat voor dezelfde indicatie wordt gebruikt. Ook dit geneesmiddel heeft in combinatie met dexamethason een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandeling met thalidomide/dexamethason. De mogelijke toepassing van deze geneesmiddelen wordt vooral bepaald door de aanwezige comorbiditeit. De effectiviteit van de behandelingen met bortezomib en de combinatie van lenalidomide met dexamethason verschilt weinig.

De behandeling met bortezomib veroorzaakt vaak ernstige gastro-intestinale bijwerkingen die vooral optreden aan het begin van de behandeling. Andere veel voorkomende, soms ernstige bijwerkingen zijn lusteloosheid, zware vermoeidheid en koorts. Daarnaast komen soms ernstige hematologische bijwerkingen veel voor. Het ontstaan of verergeren van perifere neuropathie is kenmerkend voor het gebruik van bortezomib.

Verder komt de CFH tot de conclusie dat de doelmatigheid van de behandeling met bortezomib in de farmaco-economische analyse matig is onderbouwd. De kosten van de tweedelijns chemotherapie zijn niet voldoende transparant weergegeven. Daarnaast ontbreken de kosten van de toediening van bortezomib in de thuissituatie.

De kosten per behandeling per patiënt bedragen € 31.491,-. De opname van bortezomib in het GVS leidt tot meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Volgens de uitgevoerde kostenconsequentieraming bedragen deze kosten minimaal 8,2 miljoen euro en maximaal 11,7 miljoen euro op jaarbasis. Daarnaast worden ook kosten gemaakt voor de toediening en zal een gedeelte van de kuren intramuraal worden gegeven. In de kostenconsequentieraming is er van uitgegaan dat het aantal behandelingen met bortezomib en lenalidomide aan elkaar gelijk zal zijn.

#### Consultatie belanghebbende partijen

Tijdens de consultatieronde zijn diverse belanghebbende partijen geraadpleegd. Zorgverzekeraars Nederland, de Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland en de fabrikant Janssen-Cilag hebben schriftelijke reacties toegezonden. De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties heeft laten weten geen opmerkingen te hebben. De geconsulteerde partijen kunnen zich in grote lijnen vinden in het advies. De ontvangen reacties hebben geleid tot enkele tekstuele aanpassingen. De stukken die horen bij de consultatie vindt u in de bijlagen.

### Overwegingen van het CVZ

De CFH komt tot de conclusie dat bortezomib niet kan worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bij een eventuele opname in het pakket dient het geneesmiddel daarom te worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling. Hoewel de doelmatigheid van de behandeling met bortezomib matig is onderbouwd is deze toereikend voor een opname in het GVS.

Er is volgens de CFH sprake van een therapeutische meerwaarde van bortezomib ten opzichte van de combinatie thalidomide/dexamethason. Gezien deze therapeutische meerwaarde komt bortezomib in aanmerking voor opname in het GVS. Hetzelfde geldt voor het eveneens door de CFH beoordeelde geneesmiddel lenalidomide (Revlimid®) dat in combinatie met dexamethason wordt gebruikt.

In de bestaande behandelrichtlijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) was tot voor kort de combinatie thalidomide/dexamethason opgenomen als tweedelijnsbehandeling van het multipel myeloom. Recent is deze behandelrichtlijn aangepast en wordt deze combinatie gebruikt voor de eerstelijnsbehandeling. Op basis van het CFH-oordeel vindt het CVZ dat bortezomib en lenalidomide in aanmerking komen voor de tweede- en derdelijnsbehandeling van het multipel myeloom.

De behandeling met bortezomib kan in de thuissituatie plaatsvinden. De toediening kost weinig tijd (circa 1 minuut) en kent weinig bijwerkingen. Bortezomib kan wel ernstige bijwerkingen veroorzaken, maar deze staan los van de toediening. Gezien deze mogelijke ernstige bijwerkingen dient volgens de huidige inzichten de eerste kuur van vier injecties intramuraal toegediend te worden. De kwaliteit van de thuiszorg is van groot belang om de extramuraal toediening verantwoord te kunnen uitvoeren.

Doordat de toediening van bortezomib zowel intra- als extramuraal plaats zal vinden valt de behandeling met dit geneesmiddel onder twee aanspraken, namelijk de geneeskundige zorg en de farmaceutische zorg. De financiering van deze aanspraken is ook verschillend. Deze situatie kan gemakkelijk tot onduidelijkheid en uitvoeringsproblemen in het veld leiden. Dit is overigens geen nieuw fenomeen en doet zich bij meer geneesmiddelen voor. Het CVZ is op dit moment met een uitvoeringstoets over dit onderwerp bezig. Het CVZ hoopt met het rapport hierover een bijdrage te kunnen leveren aan de oplossing van deze problematiek.

De kosten van bortezomib zijn aanzienlijk lager dan die van lenalidomide, terwijl de effectiviteit van beide geneesmiddelen weinig verschilt. Op basis van het grote verschil in kosten tussen deze geneesmiddelen adviseert het CVZ om als tweedelijnsbehandeling bij voorkeur bortezomib te gebruiken.

Gezien de aanzienlijke meerkosten die de opname van bortezomib in het pakket met zich meebrengt en het advies om bortezomib te reserveren voor de tweede- en derdelijnsbehandeling vindt het CVZ het gewenst om voorwaarden aan de vergoeding van bortezomib te verbinden. Op die wijze is het mogelijk de vergoeding van bortezomib te beperken tot de toepassing als tweede- en derdelijnsbehandeling van het multipel myeloom, waarbij het geneesmiddel een therapeutische meerwaarde heeft.

Samenvattend adviseert het CVZ u om bortezomib in het GVS op te nemen en te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Daarnaast stelt het CVZ voor bortezomib op te nemen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering met de volgende indicatievoorwaarde:

4/PAK/27066484

**Bortezomib**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde:

die lijdt aan een progressief multipel myeloom en die minstens één eerdere specifieke farmaceutische of geneeskundige behandeling voor deze ziekte heeft gehad.

Hoogachtend,

M. van Brouwershaven MPA RA  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/30 bortezomib (Velcade®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 24 september 2007

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

27053885

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. Bortezomib (Velcade®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.6. Literatuur
4	2.b. Therapeutische waarde
4	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
5	2.c. Doelmatigheid
5	2.d. Kostenconsequentieraming
6	3. Conclusie

## **1. Inleiding**

In de brief van 7 augustus 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Velcade®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. Bortezomib (Velcade®)

#### **Samenstelling**

Bortezomib, injectieflacon met 3,5 mg bortezomib (1 mg/ml).

#### **Geregistreeerde indicatie**

Monotherapie voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die minstens één eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of die hiervoor niet in aanmerking komen.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor om bortezomib te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Bortezomib wordt momenteel gedeeltelijk vergoed in het kader van de Beleidsregel dure intramurale geneesmiddelen.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid komen op het moment van rapportage geen ander geneesmiddel in aanmerking. Voor het geneesmiddel lenalidomide (Revlimid®) dat als vaste combinatie met dexamethason eveneens geregistreerd is voor de behandeling van gevorderd multipel myeloom, is de aanvraag tot opname in het GVS in behandeling.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Voor de behandeling van recidiverend en/of refractair multipel myeloom is op het moment van rapportage geen ander geneesmiddel in het GVS opgenomen. Het indicatiegebied van bortezomib is overeenkomstig met dat van de combinatie lenalidomide/dexamethason.

Conclusie: het indicatiegebied van bortezomib en lenalidomide is gelijksoortig.

#### **Gelijke toedieningsweg**

Bortezomib wordt als bolus toegediend via een perifere of centrale intraveneuze katheter. Lenalidomide is bestemd voor oraal gebruik.

Conclusie: de toedieningsweg van bortezomib en lenalidomide is niet gelijk.

#### **Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Bortezomib en lenalidomide zijn alleen bestemd voor toediening aan volwassen patiënten.

Conclusie: bortezomib en lenalidomide zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.



***Klinisch relevante verschillen in eigenschappen***

Op basis van een indirecte vergelijking is de combinatie lenalidomide/dexamethason werkzamer dan bortezomib. Wat betreft effectiviteit zijn de beide behandelingen echter weinig verschillend. Het is nog niet geheel duidelijk welke patiënten in de praktijk het beste met bortezomib of de combinatie lenalidomide/dexamethason kunnen worden behandeld.

Vaak ernstige gastro-intestinale bijwerkingen komen bij met bortezomib behandelde patiënten veel voor. Deze bijwerkingen treden vaak op aan het begin van de behandeling. Het gebruik van bortezomib leidt ook vaak tot soms ernstige bijwerkingen als lusteloosheid, vermoeidheid en koorts. Verder treden na een behandelcyclus hematologische bijwerkingen vaak op. Daarnaast is het ontstaan of verergeren van perifere neuropathie kenmerkend voor het gebruik van bortezomib. Bortezomib wordt parenteraal toegediend en in de lever gemetaboliseerd.

Veelvoorkomende, vaak ernstige bijwerkingen van lenalidomide zijn hematologisch van aard. In combinatie met dexamethason komt het vaak tot een ernstige neutropenie, trombocytopenie of anemie. Evenals bij thalidomide leidt het gebruik van lenalidomide, in het bijzonder in combinatie met dexamethason, tot een toename van trombo-embolische aandoeningen. Het gebruik van lenalidomide kan leiden tot het verergeren of ontstaan van hartritmestoornissen en andere hartklachten

Conclusie: tussen lenalidomide en bortezomib is er sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Door de verschillende toedieningsweg en de aanwezigheid van klinisch relevante verschillen in eigenschappen is bortezomib niet onderling vervangbaar met lenalidomide.

*2.a.5. Conclusie plaats in het GVS*

Bortezomib is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen middel en kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS bortezomib op bijlage 1B moet worden geplaatst. Dit vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties bij opname een onderbouwing van de doelmatigheid.

*2.a.6. Literatuur*

Zie het Farmacotherapeutisch rapport en het Farmacoeconomisch rapport van bortezomib.

## ***2.b. Therapeutische waarde***

Bij het voor de beoordeling bepalende klinische onderzoek is bortezomib vergeleken met pulstherapie met dexamethason. Deze behandeling wordt in de HOVON-behandelrichtlijn niet aangemerkt als de standaardbehandeling van recidiverend en/of refractair multipel myeloom. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de 'oude' standaardbehandeling thalidomide/dexamethason. Daarnaast is bortezomib vergeleken met de combinatie lenalidomide/dexamethason.

### ***2.b.1. Therapeutische waardebepaling***

Ten opzichte van pulstherapie met dexamethason leidde een behandeling met bortezomib tot een verdubbeling van het responspercentage (43 vs 18%) waarbij vooral het aantal patiënten met een complete of bijna complete respons sterk steeg (16 vs 1%). De mediane tijd tot progressie werd met drie maanden verlengd. Bortezomib lijkt bij patiënten jonger dan 65 jaar effectiever te zijn dan bij patiënten boven deze leeftijd.

Op basis van een indirecte vergelijking is het aanvankelijke behandelresultaat van bortezomib minder goed dan van de combinatie lenalidomide/dexamethason. Voor beide behandelingen is de duur van de algehele overleving, ongeveer 30 maanden, echter weinig verschillend.

Vaak ernstige gastro-intestinale bijwerkingen komen bij met bortezomib behandelde patiënten veel voor en treden vaak op aan het begin van de behandeling. Het gebruik van bortezomib leidt ook vaak tot soms ernstige bijwerkingen als lusteloosheid, vermoeidheid en koorts. Verder treden na een behandelcyclus hematologische bijwerkingen vaak op. Daarnaast is het ontstaan of verergeren van perifere neuropathie kenmerkend voor het gebruik van bortezomib. Bortezomib wordt parenteraal toegediend en in de lever gemetaboliseerd.

Op grond van het bijwerkingenprofiel lijkt bortezomib de meest geschikte behandeling voor patiënten met een trombo-embolische aandoening of met risicofactoren daarvoor, patiënten die niet afdoende met antitrombotica kunnen worden behandeld, patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie, patiënten met een hartritmestoornis en patiënten die zwanger kunnen worden. Bortezomib lijkt daarentegen niet of minder geschikt voor de behandeling patiënten met een perifere neuropathie of met risicofactoren daarvoor en patiënten met een onvoldoende leverfunctie.

### ***2.b.2. Conclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom heeft bortezomib op basis van indirecte vergelijking ten opzichte van de behandeling met de combinatie thalidomide en dexamethason door het relatief

grote aantal patiënten met een complete respons en het niet optreden van trombo-embolische aandoeningen en sufheid een therapeutische meerwaarde.

De effectiviteit van bortezomib verschilt weinig met die van lenalidomide in combinatie lenalidomide/dexamethason. Bortezomib heeft een therapeutische meerwaarde bij patiënten bij wie als gevolg van comorbiditeit een behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason niet is aangewezen.

Van bortezomib zijn geen acute infusiereacties bekend. Onder adequate omstandigheden zou daarom de behandeling met bortezomib mogelijk ook in de thuissituatie kunnen worden uitgevoerd. De fabrikant geeft aan dat bortezomib zal worden toegediend door daarin gespecialiseerde behandelteams op een wijze en onder omstandigheden die overeenkomen met die van andere extramuraal toegepaste injecteerbare behandelingen. De fabrikant stelt dat bortezomib pas enige behandelingen na de start van de intramurale behandeling zou moeten worden toegediend. Omdat gemiddeld slechts 5,5 cycli worden toegediend (maximaal 8) is niet duidelijk hoeveel keer extramuraal kan worden behandeld.

### ***2.c. Doelmatigheid***

De fabrikant claimt dat bortezomib een doelmatige interventie is vergeleken met thalidomide + dexamethason, lenalidomide + dexamethason, en dexamethason.

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van bortezomib door deze modelstudie matig wordt onderbouwd. De kosten van met name de toediening van tweedelijns chemotherapie zijn weinig transparant weergegeven. De fabrikant geeft aan dat de kosten van toediening in de thuissituatie betaald worden door de fabrikant zelf, echter gezien het maatschappelijk perspectief dat gehanteerd wordt, zouden deze kosten ook in de analyses moeten worden meegenomen.

### ***2.d. Kostenconsequentieraming***

Opname van bortezomib in het geneesmiddelvergoedingssysteem gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal 8,2 miljoen euro per jaar en maximaal 11,7 miljoen euro op jaarbasis. Daarnaast worden ook kosten gemaakt voor toediening en zal een gedeelte van de kuren intramuraal worden gegeven.

### **3. Conclusie**

Bortezomib is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan daarom niet op bijlage 1A worden opgenomen. Bortezomib komt daarom bij opname in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Bortezomib heeft ten opzichte van de combinatie thalidomide en dexamethason, een therapeutische meerwaarde. Ten opzichte van de combinatie lenalidomide/dexamethason heeft bortezomib bij bepaalde, vooral door de aanwezige comorbiditeit omschreven patiëntengroepen eveneens een therapeutische meerwaarde. De door de fabrikant geclaimde doelmatigheid is matig onderbouwd. Opname van bortezomib in het geneesmiddelvegoedings-systeem gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

# Farmaco Economisch rapport bortezomib (Velcade®) bij de indicatie multipel myeloom

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel bortezomib (Velcade®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vergelijkende behandeling</b>	In de base-case analyse wordt bortezomib vergeleken met de volgende behandelingen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Thalidomide</li><li>- Thalidomide + dexamethason</li><li>- Lenalidomide + dexamethason</li><li>- Cyclofosfamide + prednison</li><li>- Dexamethason</li></ul>
<b>Effecten</b>	De geschatte gemiddelde incrementele effecten over een levenslange tijdshorizon (verdisconteerd met 1,5%) bedragen 0.7 QALY's in vergelijking met thalidomide + dexamethason en in vergelijking met lenalidomide + dexamethason 0.3.
<b>Kosten</b>	De geschatte gemiddelde incrementele kosten (verdisconteerd met 4%) over een levenslange tijdshorizon bedragen € 23.695 in vergelijking met thalidomide + dexamethason en € 74.208 in vergelijking met lenalidomide + dexamethason ten gunste van bortezomib.
<b>Doelmatigheid</b>	Behandeling met bortezomib is dominant ten opzichte van een behandeling met lenalidomide + dexamethason: meer effecten tegen lagere kosten. De kosten per QALY bedragen € 34.267 in vergelijking met thalidomide + dexamethason.
<b>Eindconclusie</b>	<p>De fabrikant claimt dat bortezomib een doelmatige interventie is vergeleken met thalidomide, thalidomide + dexamethason, lenalidomide + dexamethason, cyclofosfamide + prednison en dexamethason.</p> <p>De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van bortezomib door deze modelstudie matig wordt onderbouwd. De kosten van met name de toediening van tweedelijns chemotherapie zijn weinig transparant weergegeven. De fabrikant geeft aan dat de kosten van toediening in de thuissituatie betaald worden door de fabrikant zelf, echter gezien het maatschappelijk perspectief dat gehanteerd wordt, zouden deze kosten ook in de analyses moeten worden meegenomen.</p>

## 2. Inleiding

Multipel myeloom (ziekte van Kahler) is een kwaadaardige woekering van plasmacellen in het beenmerg. Bortezomib is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met progressief multipel myeloom, die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of hiervoor niet in aanmerking komen. De CFH heeft in 2005 het volgende advies voor de therapeutische waarde gegeven: bortezomib kan bij de behandeling van multipel myeloom worden gebruikt als tijdens of kort na een behandeling met thalidomide in combinatie met dexamethason of cyclofosfamide progressie van de ziekte optreedt of deze middelen niet toepasbaar zijn.

Bortezomib wordt vergoed als intramuraal geneesmiddel vanuit de NZa beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'. Vergoeding wordt aangevraagd voor extramurale toepassing van het geneesmiddel. De fabrikant claimt dat bortezomib een doelmatige interventie is vergeleken met thalidomide, thalidomide + dexamethason, lenalidomide + dexamethason, cyclofosfamide + prednison en dexamethason

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Keuze vergelijkende behandeling

De keuze voor de vergelijkende behandelingen is gebaseerd op de onlangs gewijzigde HOVON richtlijn voor behandeling van multipel myeloom. De eerstelijns behandeling bestaat uit inductiechemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie voor patiënten van 65 jaar of jonger en patiënten ouder dan 65 jaar uit melfalan, prednison en thalidomide. De aanbevolen tweedelijnsbehandeling bestaat uit lenalidomide in combinatie met dexamethason of bortezomib. In een volgende fase kan zonodig verder worden behandeld met het middel waarvan in de tweede lijn geen gebruik is gemaakt. Daarna wordt palliatief behandeld op basis van het begrip 'best supportive care'<sup>2,3</sup>.

In de base-case analyse wordt bortezomib vergeleken met de volgende behandelingen:

- Thalidomide
- Thalidomide + dexamethason
- Lenalidomide + dexamethason
- Cyclofosfamide + prednison
- Dexamethason

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat enkel tweedelijns behandelingen relevant zijn als vergelijkende behandelingen gezien de indicatie van bortezomib. De behandelingen thalidomide + dexamethason en lenalidomide + dexamethason zijn de relevante vergelijkende behandelingen. In het rapport zal alleen aandacht worden geschonken aan deze twee vergelijkende behandelingen.*

#### 3.b. Studiepopulatie

De economische evaluatie is uitgevoerd voor een cohort patiënten van 18 jaar en ouder met multipel myeloma bij een recidief na 1 eerdere lijn van behandeling die in aanmerking komen voor 2<sup>e</sup> lijns behandeling. Een verder beschrijving van patiëntkarakteristieken bij start van de simulatie wordt niet gerapporteerd.

#### 3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen<sup>1</sup> dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De fabrikant heeft de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd, echter de analyse heeft enkel betrekking op de directe medische kosten.

#### 3.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Door de fabrikant wordt een tijdshorizon van 10 jaar of levenslang (indien de patiënt niet is overleden gedurende de 10 jaar) gehanteerd. Deze analyseperiode sluit goed aan bij de aard van de aandoening.

#### 3.e. Modelling

Er wordt gebruik gemaakt van modellering, gebruikmakend van gegevens afkomstig uit uiteenlopende bronnen. Er is gekozen voor een model met verschillende behandelregimes als modelcycli.

### 4. Methoden

#### 4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. Volgens de richtlijnen<sup>1</sup> is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is.

Zowel een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) als een kostenutiliteitsanalyse (KUA) zijn uitgevoerd. De fabrikant heeft de kosten gediscoteerd met een percentage van 4% en de effecten met een percentage van 1,5% conform de richtlijnen<sup>4</sup>.

#### 4.b. Effectparameters

Het effect van de te vergelijken behandelingen wordt uitgedrukt in de invloed op de levensverwachting en in de invloed op het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs).

- Bortezomib  
De effectiviteit van bortezomib ten opzichte van dexamethason in tijd tot progressie en overleving is gebaseerd op een internationale gerandomiseerde fase III studie, de APEX studie<sup>5</sup>. In deze studie werden 669 patiënten met multipel myeloom ingesloten die een recidief hadden na 1 tot 3 eerdere behandelingen.
- Thalidomide + dexamethason  
De fabrikant geeft aan dat vergelijkend onderzoek van thalidomide met bortezomib ontbreekt. Op basis van een systematische review<sup>6</sup> wordt geconcludeerd dat behandeling met thalidomide niet effectiever is dan behandeling met dexamethason. Daarnaast wordt aangenomen dat patiënten die behandeld worden met thalidomide dezelfde overgangskansen hebben als patiënten behandeld met dexamethason. Zoals ook blijkt uit het farmacotherapeutisch rapport is het niet duidelijk hoe effectief de behandeling met thalidomide + dexamethason is.
- Lenalidomide + dexamethason  
De fabrikant heeft ervoor gekozen om voor de effectiviteit van lenalidomide uit te gaan van een abstract/poster van Stadtmauer et al. in plaats van de beschikbare EPAR van lenalidomide. De poster bevat een subgroep analyse van de patiënten die specifiek in de tweede behandelingslijn zijn behandeld uit de M-009 en MM-010 studies. Dit zijn twee overeenkomstige, gerandomiseerde, open onderzoeken bij respectievelijk 353 (MM-009; US/Canada) en 351 (MM-010; Australië/Europa) patiënten met recidiverend multipel myeloom waarin de werkzaamheid en effectiviteit van lenalidomide + dexamethason is vergeleken met alleen dexamethason. De fabrikant beargumenteert dat de resultaten uit de abstract/poster ondersteund worden door de resultaten uit de EPAR van lenalidomide maar dat de subgroep analyse meer recht doet aan de effectiviteit van het middel. De gegevens in de EPAR hebben betrekking op patiënten die lenalidomide + dexamethason in de tweede of latere lijn van behandeling kregen. Terwijl de subgroepanalyse betrekking heeft op patiënten die slechts 1 eerdere behandeling hebben gehad. Uit deze subgroepanalyse blijkt dat behandeling met lenalidomide + dexamethason effectiever is wanneer deze gebruikt wordt bij patiënten die slechts 1 eerdere behandeling hebben ondergaan. De CFH is van oordeel dat abstracts en posters niet in de beoordeling kunnen worden gebruikt. De uitkomsten uit de subgroep analyse worden ondersteund met de gegevens uit de EPAR en twee onlangs voor publicatie geaccepteerde artikelen<sup>7,8</sup>. In dit geval kan het gebruik van de subgroep analyse duidelijk als een conservatieve aanname worden beschouwd. Het gebruik van de subgroep analyse is in het voordeel van de vergelijkende behandeling.

De incidentie van bijwerkingen van bortezomib en thalidomide + dexamethason zijn afkomstig uit de bovengenoemde onderzoeken.

De kwaliteit van leven is gebaseerd op een kostenutiliteitsanalyse van Van Agthoven et al.<sup>9</sup> als onderdeel van een prospectief, gerandomiseerde fase III studie. In deze analyse wordt verwezen een thesis waarin onderzoek naar de kwaliteit van leven is gemeten en geanalyseerd bij 186 patiënten met multipel myeloom. In dit onderzoek werd de kwaliteit van leven gemeten met de EuroQol-5D en de EORTC QLQ-C30<sup>10</sup>. Van patiënten die reageerden op behandeling zijn utiliteiten voor een follow-up van 24 maanden beschikbaar. Voor patiënten die niet reageerden op behandeling is een berekening van de utiliteiten gemaakt. De utiliteit uit de algemene bevolking die vergelijkbaar was voor wat betreft de leeftijd van de patiënten uit de studie werd gecorrigeerd met -19,5%. Deze correctiefactor is afkomstig van de Australian Burden of Disease and Injury

Studie<sup>11</sup>. De fabrikant neemt aan dat de utiliteiten vóór (0.81) en na een recidief (0.644) gelijk zijn voor alle tweedelijns behandelregimes. Daarnaast wordt aangenomen dat er geen verschil in utiliteiten is wegens bijwerkingen. Deze aanname is gedaan vanwege het ontbreken van gepubliceerde data. De fabrikant geeft aan dat de bijwerkingen tijdelijk waren en bij het bepalen van de utiliteit in het onderzoek alle aspecten van chemotherapie zijn meegenomen.

*Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen effectparameters.*

#### **4.c. Kosten**

De kosten zijn uitgedrukt in euro's voor het basisjaar 2006.

##### Directe medische kosten

**Tweedelijns chemotherapie:** de kosten voor medicatie zijn afkomstig van het Farmacotherapeutisch Kompas.

- Bortezomib  
De behandeling met bortezomib bestaat uit 4 toedieningen over 21 dagen (= 1 kuur)  
Uitgegaan wordt van 4 toedieningen (à € 1.143) per modelcyclus. De kosten van toediening van bortezomib in de thuissituatie wordt door de fabrikant niet meegenomen omdat deze kosten door de fabrikant zullen worden gedragen. De CFH kan zich niet vinden in dit argument aangezien de fabrikant aangeeft het farmacoeconomische onderzoek vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd te hebben. Dit houdt in dat alle kosten worden meegenomen: ongeacht wie de kosten draagt of wie de baten toevallen.
- Thalidomide + dexamethason  
Uitgegaan wordt van een toediening van thalidomide 100 mg per dag (30 tabletten per maand € à €3 per tablet) en 4 tabletten van 40 mg dexamethason per maand. Aangezien thalidomide een magistrale bereiding betreft is de prijs gebaseerd op declaraties bij ziektekostenverzekeraars. De totale kosten per maand bedragen €120,36
- Lenalidomide + dexamethason  
De behandeling bestaat uit 21 tabletten lenalidomide (25 mg à € 307) per maand en 12 tabletten dexamethason voor de maanden 1-4 en 4 tabletten vanaf 5 maanden en verder. De kosten per maand bedragen € 6447,81 voor de maanden 1-4 en € 6447,36 vanaf maand 5 en verder.

##### **Kosten van toediening tweedelijns chemotherapie**

- Bezoek aan hematoloog  
Het aantal bezoeken is gebaseerd op de totale behandelduur (in dagen) gedeeld door het behandelingschema. Voor bortezomib wordt uitgegaan van een behandelduur van 105 dagen en een behandelingschema van 21 dagen. De behandelduur van lenalidomide + dexamethason is geschat op 260 dagen en het behandelingschema 28 dagen. De kostprijs voor een bezoek aan de hematoloog is afkomstig van de handleiding voor kostenonderzoek<sup>12</sup>.
- Toediening binnen het ziekenhuis  
De kosten voor toediening binnen het ziekenhuis zijn enkel van toepassing op de behandeling met bortezomib. De fabrikant neemt aan dat 40% (= 8) van de toedieningen in het ziekenhuis wordt verstrekt en de overige toedieningen buiten het ziekenhuis. De fabrikant licht toe dat in ieder geval de eerste kuur en een tussentijdse evaluatie in het ziekenhuis zal plaatsvinden om de reactie van de patiënt te kunnen meten.

Voor de volgende kosten heeft de fabrikant gebruik gemaakt van de mening van zes hematologen.

- Laboratorium kosten  
De laboratoriumdiagnostiek is voorgelegd aan zes hematologen en de kostprijzen zijn gebaseerd op Nederlandse tarieven.
- CT scan  
Aangenomen wordt dat bij iedere behandeling drie botonderzoeken middels een CT-scan plaatsvinden.
- Beenmerg evaluatie  
De fabrikant neemt aan dat één beenmerg evaluatie plaatsvindt voor elk type behandeling.
- Opname in het ziekenhuis  
De fabrikant geeft aan dat een klein percentage patiënten opname in een ziekenhuis nodig heeft voor toediening van de medicatie. Aangenomen wordt dat 4% van de patiënten opname behoeft gedurende 7 dagen. Deze kosten zijn bij elk type behandeling toegevoegd.



In het dossier wordt niet toegelicht welke hematologen zijn benaderd, waar deze personen werkzaam zijn en op welke wijze consensus over de aannames tot stand zijn gekomen.

### **Kosten van bijwerkingen**

In bijlage 1 van het dossier is een tabel met de meest voorkomende bijwerkingen van de behandelingen en de bijbehorende geschatte kosten opgenomen. De fabrikant gaat ervan uit dat de meeste bijwerkingen poliklinisch behandeld kunnen worden. Voor het merendeel van de bijwerkingen worden twee poliklinische consulten gerekend: één voor het bepalen van de oorzaak van de bijwerking en één voor de behandeling van de bijwerking. Er wordt aangenomen dat ongeveer 5% van de patiënten die bijwerkingen ervaart opgenomen moet worden in het ziekenhuis voor een periode van vijf dagen. Deze aanname is gebaseerd op de mening van zes hematologen. Het vóórkomen van deze bijwerkingen is per behandeling gebaseerd op gepubliceerde klinische studies<sup>5,13-15</sup>.

Aangenomen wordt dat bij de behandeling met lenalidomide + dexamethason de bijwerking van trombose (als het al optreedt) halverwege de behandeling optreedt. Deze bijwerking wordt vervolgens behandeld met heparine gedurende de verdere behandeling. Bij de behandeling met thalidomide + dexamethason wordt de patiënt gedurende de gehele behandeling uit voorzorg behandeld met heparine om trombose te voorkomen. Ook deze aanname is gebaseerd op de mening van zes hematologen.

### **Kosten van derdelijns behandelingen**

In het huidige model zijn de follow-up kosten uit de studie van Van Agthoven et al.<sup>9</sup> gebruikt als kosten van de derdelijn behandeling. Het gemiddelde van de follow-up kosten uit beide behandelarmen uit deze studie zijn geïndexeerd naar het jaar 2006. In bijlage 1 zijn de gespecificeerde kosten in een tabel opgenomen.

### **Overige kosten**

De volumina uit de studie van Van Agthoven zijn tevens gebruikt om de overige kosten tijdens de tweede lijns behandeling te kunnen schatten. De volgende kostencomponenten zijn meegenomen: andere polikliniek consulten, parenterale voeding, bloed componenten, radiotherapie, beeldvormende diagnostiek, medicatie (antibiotica, etc.), leukofereze, ontdoeien stamcellen, diagnostische microbiologie.

Niet alle kostencategorieën zijn in de analyse meegenomen:

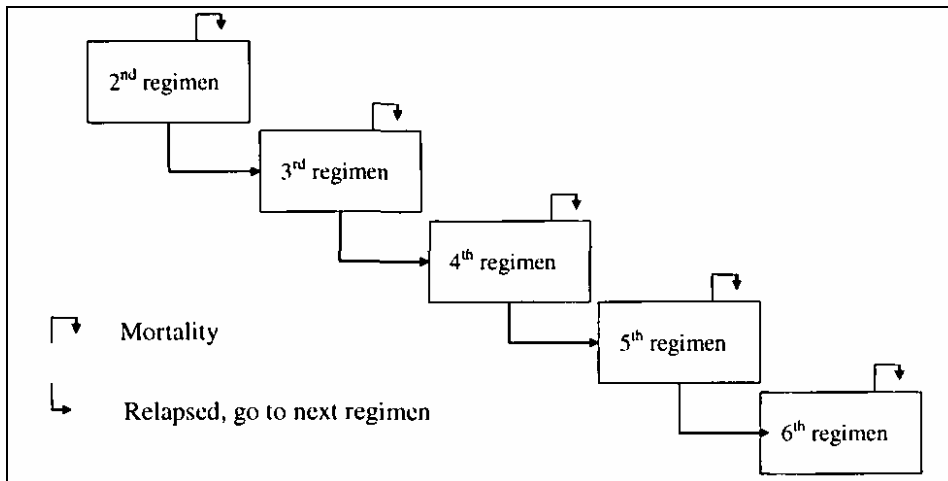
- Directe niet-medische kosten (zoals reis- en tijdskosten van patiënt en familie): de fabrikant geeft aan dat betrouwbare gegevens voor deze kosten ontbreken..
- Indirecte niet-medische kosten: de fabrikant geeft aan dat betrouwbare gegevens voor de Nederlandse situatie ontbreken. Daarnaast beargumenteert de fabrikant dat voor lenalidomide + dexamethason nog geen indirecte kosten worden bepaald omdat de geneesmiddelcombinatie nog niet vergoed wordt.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de kosten van met name tweedelijns chemotherapie op basis van de mening van zes hematologen weinig transparant is weergegeven. Daarnaast ontbreken de kosten van toediening van bortezomib in de thuissituatie.*

## **4.d. Methode modellering**

### Modelstructuur

Het besliskundig model bestaat uit een Markov proces waarin patiënten overgaan van het ene behandelregime in het andere. Bij de start van de simulatie bevinden patiënten zich in één van de zes behandelregimes op basis van de studie van Kumar et al.<sup>16</sup> De cycluslengtes bedragen drie maanden (maand 1-3, maand 4-6), zes maanden (maand 7-12) en vervolgens een jaar. Patiënten kunnen in het huidige behandelregime blijven of recidiveren en naar het volgende regime overgaan of overlijden. In figuur 1 is het model schematisch weergegeven.



Figuur 1. Schematische weergave van het model.

### Overgangskansen

#### - Overgangskansen voor patiënten die behandeld worden met bortezomib

De hazard ratio van tijd tot progressie (0.56) en overleving (0.42) voor bortezomib ten opzichte van dexamethason is gebruikt uit de APEX studie<sup>5</sup>. De hazard ratio voor tijd tot progressie en voor overleving is gebaseerd op een subgroep patiënten (N=251) die één eerdere therapie hebben ontvangen.

Vervolgens zijn de voorspelde curves voor tijd tot progressie en overleving voor bortezomib uit het model vergeleken met curves uit de APEX-studie. Hieruit bleek dat de hazard ratio van overleving voor bortezomib ten opzichte van dexamethason niet zondermeer gebruikt kon worden. In de APEX studie konden patiënten, die na randomisatie behandeld werden met dexamethason, ervoor kiezen na een recidief over te stappen op bortezomib. Met een Excel macro is vervolgens het model gevalideerd.

#### - Overgangskansen voor patiënten die behandeld worden met thalidomide (+ dexamethason)

Op basis van een systematische review<sup>6</sup> wordt geconcludeerd dat behandeling met thalidomide niet effectiever is dan behandeling met dexamethason. Daarnaast wordt aangenomen dat patiënten die behandeld worden met thalidomide dezelfde overgangskansen hebben als patiënten behandeld met dexamethason. De overgangskansen voor dexamethason zijn verkregen met een aantal stappen. Allereerst is een overgangskans matrix gemaakt per modelcyclus aan de hand van de gepresenteerde percentages patiënten uit de studie van Kumar et al<sup>16</sup>. In deze studie is niet aangegeven of patiënten die overgaan op een andere behandeling naar één of meerdere behandelingen overgaan. In het model wordt aangenomen dat bij de korte modelcycli (van drie maanden) patiënten overgaan naar één behandeling. Bij langere cycli kunnen patiënten meerdere keren overgaan naar een andere behandeling. Vervolgens is aan de hand van de matrix het percentage patiënten in elk behandelregime over de tijd berekend. De overgangskansen zijn gecontroleerd door overleving berekend met het model te vergelijken met overleving zoals gerapporteerd in de studie van Kumar et al.

#### - Overgangskansen voor patiënten die behandeld worden met lenalidomide + dexamethason

De overgangskansen zijn gelijk gesteld aan de hazard ratio's die zijn gerapporteerd in de subgroepanalyse in het abstract van Stadtmauer et al voor de subgroep patiënten die 1 eerdere behandeling hadden ondergaan. Omdat de hazard ratio's van lenalidomide + dexamethason voor tijd tot progressie zijn gebaseerd op de vergelijking van deze behandeling met dexamethason, is de hazard ratio van lenalidomide gedeeld door de hazard ratio van dexamethason. De hazard ratio's voor overleving bij behandeling met lenalidomide zijn gebaseerd op het percentage patiënten die in jaar 1 (82%) en jaar 2 (60%) in leven waren in de studie van Stadtmauer et al.

Parameters voor effectiviteit

Zie onder 4b.

## Parameters voor kosten

Zie onder 4c.

Validiteit van het model

Volgens de richtlijnen dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. De fabrikant heeft voor de overgangskansen de resultaten van het model vergeleken met de gerapporteerde resultaten uit gepubliceerde studies.

*Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gepresenteerde model en de gehanteerde overgangskansen.*

**4.e. Overzicht van gedane aannames**

	<b>Effectparameters</b>
1	Het behandelingseffect van bortezomib is gebaseerd op de APEX studie en is geschat op drie jaar <sup>5</sup> . Het behandelingseffect van de overige behandelingen is ook geschat op drie jaar.
2	De effectiviteit van thalidomide + dexamethason is gelijk aan dexamethason. Deze aanname is gebaseerd op het fase II onderzoek van Rajkumar et al <sup>13</sup> en het argument dat zelfs als behandeling met thalidomide + dexamethason voordelig is op de overleving ten opzichte van enkel dexamethason dit moet worden afgewogen tegen de grotere toxiciteit van deze behandeling.
3	Patiënten krijgen "standaard zorg" na recidief na de tweede lijns behandeling tot een maximum van zes behandelregimes. Behandelpatronen worden gelijk verondersteld aan de behandelingen die werden gerapporteerd in het onderzoek van Kumar (Mayo studie) <sup>16</sup> . In dit onderzoek kregen patiënten verschillende typen behandelingen waaronder "alkylating agents", corticosteroiden en VAD.
4	Er is geen verschil in utiliteiten voor en na een recidief tussen de verschillende behandelingen.
5	Er is geen verschil in utiliteiten wegens bijwerkingen voor alle tweede lijns behandelingen. Deze aanname is gedaan vanwege het ontbreken van gepubliceerde data. De fabrikant geeft aan dat de bijwerkingen tijdelijk waren en bij het bepalen van de utiliteit in het onderzoek alle aspecten van chemotherapie zijn meegenomen.
	<b>Kosten</b>
6.	40% (= 8) van de toedieningen voor bortezomib worden in het ziekenhuis verstrekt en de overige toedieningen buiten het ziekenhuis. De fabrikant geeft aan dat in ieder geval de eerste kuur en een tussentijdse evaluatie in het ziekenhuis zal plaatsvinden om de reactie van de patiënt te kunnen meten
7.	Bij ieder type behandeling vinden drie botonderzoeken middels een CT-scan plaats. Deze aanname is gebaseerd op de mening van zes hematologen.
8.	Eén beenmerg evaluatie vindt plaats voor elk type behandeling. is gebaseerd op de mening van zes hematologen
9.	4% van de patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis wegens toediening van de medicatie gedurende 7 dagen. Deze kosten zijn bij elk type behandeling toegevoegd. De aanname voor het percentage patiënten en het aantal opnamedagen zijn gebaseerd op de mening van zes hematologen.
10	Ongeveer 5% van de patiënten die bijwerkingen ervaart moet opgenomen worden in het ziekenhuis voor een periode van vijf dagen. Deze aanname is gebaseerd op de mening van zes hematologen.
11.	Bij de behandeling met lenalidomide + dexamethason treedt de bijwerking trombose (als het al optreedt) halverwege de behandeling op. Aangenomen wordt dat deze bijwerking behandeld wordt met heparine gedurende de verdere behandeling. Bij de behandeling met thalidomide + dexamethason wordt de patiënt gedurende de gehele

	behandeling uit voorzorg behandeld met heparine om trombose te voorkomen.
	<b>Overgangskansen</b>
12.	De hazard ratios voor tijd tot progressie en overleving gecorreleerd zijn (70%); gebaseerd op de mening van een expert.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aannames met betrekking tot de kosten die gebaseerd zijn op de mening van zes hematologen weinig transparant zijn weergegeven. De CFH kan zich vinden in de overige gedane aannames.*

#### 4.f. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. Univariante gevoeligheidsanalyses voor alle modelparameters en een probabilistische gevoeligheidsanalyse zijn uitgevoerd om de onzekerheid rondom verschillende aannames en parameters te kunnen schatten. Niet in het dossier maar in de elektronische bijlage is een tabel toegevoegd waarin de verdeling rondom de parameters zijn weergegeven.

*Conclusie: De CFH kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.*

## 5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders is vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd.

De resultaten zijn zowel gediscoteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als niet gediscoteerd weergegeven, voor een tijdshorizon van 10 jaar of levenslang.

### 5.a. Effecten

In tabel 1 is de uitkomst voor het in de base-case gerapporteerde effect samengevat.

*Tabel 1. Gemiddelde totale en incrementele effecten per patiënt voor een levenslange tijdshorizon, uitgedrukt in het aantal gewonnen levensjaren en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's)*

	Disconteringsvoet 1,5%				Disconteringsvoet 0%			
	Overleving (maanden)	Verschil	QALY's	Verschil	Overleving (maanden)	Verschil	QALY's	Verschil
Bortezomib	34.1	-	2.2	-	35.6	-	2.1	-
Thalidomide + dexamethason	23.6	10.5	1.5	0.7	24.5	11.1	1.4	0.7
Lenalidomide + dexamethason	30.0	4.1	1.9	0.3	31.2	4.4	1.9	0.2

### 5.b. Kosten

In tabel 2 zijn de kosten uit de base-case analyse samengevat.

*Tabel 2. Totale kosten per patiënt over een levenslange tijdshorizon, in euro's (2006).*

	Disconteringsvoet 4%		Disconteringsvoet 0%	
	Totale kosten	Verschil	Totale kosten	Verschil
Bortezomib	€ 43.504	€ -	€ 45.720	€ -
Thalidomide + dexamethason	€ 19.809	€ 23.695	€ 21.310	€ -24.410
Lenalidomide +	€ 117.712	€ -74.208	€ 119.947	€ -73.927

dexamethason				
--------------	--	--	--	--

Bij zowel bortezomib als lenalidomide + dexamethason bestaat het belangrijkste deel van de kosten uit de kosten van het geneesmiddel en toediening ervan. De kosten van bortezomib en toediening bedragen € 27.184, terwijl de kosten voor lenalidomide + dexamethason en toediening € 103.098 bedragen.

### 5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

Zie tabel 3 voor de in de base-case analyse gerapporteerde incrementele kosteneffectiviteit en kostenutiliteit.

*Tabel 3. Incrementele kosteneffectiviteit en kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en per gewonnen QALY (IKUR).*

	Met discontering		Zonder discontering	
	IKER	IKUR	IKER	IKUR
Thalidomide + dexamethason	€ 27.025	€ ?	€ ?	€ 34.267
Lenalidomide + dexamethason	€ - 216.650	€ ?	€ ?	€ -290.158

Ten opzichte van lenalidomide + dexamethason is bortezomib dominant: meer effecten tegen lagere kosten.

### 5.d. Gevoeligheidsanalyse

De univariate gevoeligheidsanalyses tonen aan dat de resultaten het meest gevoelig zijn voor veranderingen in de duur van het behandelingseffect (in jaren: zie aanname 1), de hazard ratio's voor overleving en de kosten van de behandelingen zelf. Een afname in de duur van het behandelingseffect, een toename in de hazard ratio en in de kosten leiden tot hogere kosten per gewonnen QALY. De resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse zijn samengevat in een 'cost-effectiveness plane' en een 'acceptability curve'. Deze gevoeligheidsanalyse is uitgevoerd waarin bortezomib is vergeleken met thalidomide + dexamethason. De schatting op basis van de gevoeligheidsanalyse valt in het noordoost kwadrant: behandeling met bortezomib heeft hogere kosten en meer effecten dan thalidomide + dexamethason.

*Conclusie: Uit de analyses blijkt dat de IKUR gevoelig is voor een verandering in de duur van het behandelingseffect, de hazard ratio voor overleving en de kosten van de behandeling zelf.*

## 6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat bortezomib een doelmatige interventie is vergeleken met thalidomide, thalidomide + dexamethason, lenalidomide + dexamethason, cyclofosfamide + prednison en dexamethason.

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van bortezomib door deze modelstudie matig wordt onderbouwd. De kosten van met name de toediening van tweedelijns chemotherapie zijn weinig transparant weergegeven. De fabrikant geeft aan dat de kosten van toediening in de thuissituatie betaald worden door de fabrikant zelf, echter gezien het maatschappelijk perspectief dat gehanteerd wordt, zouden deze kosten ook in de analyses moeten worden meegenomen.

## 7. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport bortezomib (Velcade®), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2005.
2. Myeloomwerkgroep HOVON. De moderne behandeling van het multipel myeloom: een richtlijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. Ned Tijdsch Geneesk 2005; 149:808-813
3. Myeloomwerkgroep HOVON. Aanpassing richtlijnen behandeling van het multipel myeloom. Utrecht, juni 2007. ([www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)).
4. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006
5. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2005; 352(24): 2487-2498
6. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. British Journal of Haematology 2005; 132: 584-593
7. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. A randomized, phase 3, placebo-controlled trial of lenalidomide in combination with high-dose dexamethasone for primary refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007 (accepted manuscript study MM-009).
8. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Oral lenalidomide/dexamethasone versus dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2007 (accepted manuscript study MM-010).
9. van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et al. European Journal of Cancer 2004; A cost utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma: a prospective randomised phase III study
10. Segeren CM, Intensive therapy in Multiple Myeloma. Rotterdam, Erasmus University, 2002 (thesis)
11. Mathers C, Vos T, Stevenson C. The burden of disease and injury in Australia. Canberra, 1999
12. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek (geactualiseerde versie 2004) Rotterdam: iMTA; 2004
13. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III Clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. Journal of clinical Oncology 2006; 24(3): 431-436
14. de Weerd O, van de Donk JWCJ, Veth G, et al. Continuous low dose cyclophosphamide-prednisone is effective and well tolerated in patients with advanced multiple myeloma. Neth J. Med 2001; 59(2): 50-56
15. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood 2001; 98:492-494
16. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2004; 79(7): 867-874
17. EPAR lenalidomide (Revlimid®)(28-06-2007). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm))

# Farmacotherapeutisch rapport Bortezomib (Velcade®) bij de indicatie recidiverend en refractair multipel myeloom

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel bortezomib (Velcade®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is bortezomib vergeleken met de voor dezelfde indicatie geregistreerde combinatie lenalidomide (Revlimid®)/dexamethason en met de combinatie thalidomide/dexamethason.

Ten opzichte van de behandeling met alleen dexamethason werd door een behandeling met bortezomib het responspercentage meer dan verdubbeld (43 vs 18%). Vooral het aantal patiënten met een complete of bijna complete respons nam sterk toe (16 vs 1%). De mediane tijd tot progressie werd met drie maanden verlengd. De algehele overleving werd met zes maanden verlengd (29,8 vs 23,8 maanden). De behandeling met bortezomib veroorzaakt vaak ernstige gastro-intestinale bijwerkingen die vooral optreden aan het begin van de behandeling. Andere veelvoorkomende, soms ernstige bijwerkingen zijn lusteloosheid, zware vermoeidheid en koorts. Verder komen soms ernstige hematologische bijwerkingen zoals trombocytopenie, neutropenie en anemie veel voor. Het ontstaan of verergeren van perifere neuropathie is kenmerkend voor het gebruik van bortezomib. Bortezomib wordt parenteraal toegediend en in de lever gemetaboliseerd.

Het gebruik van de combinatie lenalidomide/dexamethason leidt tot een hoger responspercentage dan de behandeling met bortezomib (60 vs 43%), een langere duur van de mediane tijd tot progressie (11,2 vs 6,2 maanden). Voor beide behandelingen is de duur van de algehele overleving, ongeveer 30 maanden, echter weinig verschillend. De voornaamste, vaak ernstige bijwerkingen van de combinatie lenalidomide/dexamethason zijn hematologisch van aard. De combinatie veroorzaakt vaak soms ook ernstige bijwerkingen als lusteloosheid, zware vermoeidheid, longontsteking, hyperglykemie, hypokaliëmie en spierzwakte. Ook kan de combinatie hartritmestoornissen doen ontstaan of verergeren. Evenals bij thalidomide leidt het gebruik van lenalidomide en dexamethason vaak tot ernstige trombo-embolische aandoeningen. Het gebruik van thalidomide leidt ook vaak tot sufheid. Bij met lenalidomide behandelde patiënten komt deze bijwerking daarentegen weinig voor. Dit geldt ook voor het ontstaan of de verergering van perifere neuropathie die ook voor het gebruik van de combinatie thalidomide/dexamethason kenmerkend is. Bortezomib lijkt daarom de meest geschikte behandeling te zijn voor patiënten met een trombo-embolische aandoening of risicofactoren daarvoor, patiënten die niet afdoende met antitrombotica kunnen worden behandeld of patiënten met een hartritmestoornis. Dit geldt ook voor patiënten met een sterk verminderde nierfunctie en patiënten die zwanger kunnen worden. Bortezomib dient daarentegen niet te worden gebruikt bij patiënten met een perifere neuropathie of met risicofactoren daarvoor of bij patiënten met een onvoldoende leverfunctie.

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

Bij de behandeling van patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom heeft bortezomib op basis van indirecte vergelijking ten opzichte van de behandeling met de combinatie thalidomide en dexamethason door het relatief grote aantal patiënten met een complete respons en het niet optreden van trombo-embolische aandoeningen en sufheid een therapeutische meerwaarde.

De effectiviteit van bortezomib verschilt weinig met die van lenalidomide in combinatie met dexamethason. Bortezomib heeft een therapeutische meerwaarde bij patiënten bij wie als gevolg van comorbiditeit een behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason niet is aangewezen.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Bortezomib (als mannitol boronaat ester).
<b>Samenstelling</b>	Bortezomib (3,5 mg/10 ml, als mannitol boronaat ester).
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Monotherapie voor de behandeling van progressief multipel

	myeloom bij patiënten die minstens één eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of die hiervoor niet in aanmerking komen.
<b>Dosering</b>	1,3 mg/m <sup>2</sup> lichaamsoppervlak twee keer per week gedurende twee weken (toediening op dag 1, 4, 8 en 11), gevolgd door een 10-daagse rustperiode (dag 12-21). Deze periode van drie weken geldt als één behandelingscyclus. Bortezomib dient gedurende maximaal acht cycli te worden gebruikt.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Bortezomib is een remmer van de chymotrypsine-achtige activiteit van het 26S-proteasoom. Dit eiwitcomplex is betrokken bij de afbraak en vorming van de homeostase regulerende eiwitten. Remming van dit enzym leidt tot apoptose. Bortezomib heeft daardoor een cytotoxisch effect. Bij multipel myeloom heeft bortezomib invloed op het vermogen van de myeloomcellen om te interageren met het beenmergmicromilieu.
<b>Bijzonderheden</b>	Bortezomib wordt vanaf 1 januari 2006 vergoed in het kader van de NZA beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

Bortezomib is in 2005 door de CFH beoordeeld in het kader van een aanvraag tot opname in de NZA beleidsregel<sup>1</sup>. De basis van deze beoordeling vormden onder meer de eerste resultaten van het fase III APEX-onderzoek waarin bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom het effect van bortezomib werd vergeleken met dat van dexamethason (Richardson et al. 2005<sup>2</sup>). De herbeoordeling van bortezomib betreft een aanvraag tot opname van dit middel in het GVS. Hiervoor zijn onder meer de uitgewerkte resultaten van het APEX onderzoek (Richardson et al. 2007a,b<sup>3,4</sup>), het eerste en het aanvullende EPAR<sup>5</sup> en de resultaten van enige andere inmiddels met bortezomib uitgevoerde klinische onderzoeken beschikbaar (zie Richardson et al. 2007c<sup>6</sup>).

#### 3.a. Toepassingsgebied

Multipel myeloom (ziekte van Kahler) is na het non-Hodgkin lymfoom de meest voorkomende maligne hematologische aandoening. In Nederland gaat het jaarlijks om ongeveer 800 nieuwe patiënten bij een geschatte prevalentie van ongeveer 2.000. Kenmerkend is de woekering in het beenmerg van monoklonale plasmocyten die na rijping een uit zware- en/of lichte ketens opgebouwd immunoglobuline-achtig eiwit afscheiden. Bij de meeste patiënten is dit paraproteïne of M-eiwit van het IgG- of IgA-type. Behalve bij een kleine groep patiënten met een niet-secretoir myeloom (1-2%), is het M-eiwit aanwezig in het serum en de urine van alle patiënten (Bladé et al. 1998<sup>7</sup>; Kyle & Raykumar 2004<sup>8</sup>; Sirohi & Powles 2004<sup>9</sup>; Durie et al. 2006<sup>10</sup>).

Multipel myeloom kent een drietal klinische stadia: een asymptomatische of subklinische fase voorafgaand aan het moment van diagnose, een doorgaans enige jaren durende chronische fase en een terminale refractaire fase waarin de ziekte snel verergert. In deze laatste fase nemen de morbiditeit en mortaliteit sterk toe. In het bijzonder neemt de weerstand tegen infecties af en wordt het skelet aangetast. De voornaamste verschijnselen zijn hypercalciëmie, osteoporose en het ontstaan van botproblemen (breuken en pijn), anemie en nierfalen (ca. 30%). Ook kunnen neurologische complicaties en hyperviscositeit zich voordoen. Onbehandeld bedraagt de overleving van dit stadium zes tot twaalf maanden. Door chemotherapie, al of niet in combinatie met beenmergtransplantatie, en soms ook radiotherapie, kon deze periode tot drie jaar worden verlengd. Uiteindelijk leeft ongeveer 25% van de patiënten langer dan vijf jaar, terwijl na 10 jaar minder dan 5% nog in leven is<sup>8,9</sup> (Myeloomwerkgroep HOVON 2005<sup>11</sup>).

Voor de behandeling van multipel myeloom worden patiënten op basis van het bloedbeeld, radiodiagnostische gegevens en de nierfunctie ingedeeld in een drietal stadia (volgens Durie en



Salmon). Patiënten bij wie de ziekte actief is, worden daarnaast ingedeeld naar leeftijd<sup>7,11</sup>. Door de introductie van middelen als thalidomide (niet geregistreerd, in 2001 door het COMP aangewezen als weesgeneesmiddel), bortezomib, en lenalidomide is de therapie van multipel myeloom stadium II/III in korte tijd sterk veranderd<sup>6,8,9,11</sup>. In plaats van de combinatie vincristine, doxorubicine en dexamethason (VAD) worden jongere patiënten (< 65 jr) in de eerste lijn nu behandeld met thalidomide en dexamethason, al of niet in combinatie met doxorubicine, als voorbereiding op intensieve therapie met melfalan in hoge dosering en autologe stamceltransplantatie. Bij oudere patiënten wordt thalidomide gecombineerd met melfalan en prednison<sup>6</sup> (Palumbo et al. 2006<sup>12</sup>; Myeloomwerkgroep HOVON 2007<sup>13</sup>). Botproblemen worden (preventief) behandeld met bisfosfonaten<sup>8,9,11</sup>.

Ondanks het aanvankelijk vaak goede resultaat van de eerste behandeling keert bij vrijwel alle patiënten de ziekte na verloop van tijd weer terug en/of reageren patiënten niet meer op de gebruikte geneesmiddelen. Ongeacht de leeftijd van de patiënt wordt in deze situatie in de tweede en derde lijn gebruik gemaakt van bortezomib en lenalidomide. Bij een refractaire ziekte kunnen jonge patiënten soms nogmaals worden getransplanteerd. Uiteindelijk is de behandeling palliatief of worden patiënten in studieverband experimenteel behandeld. De overleving in dit stadium bedraagt zes tot negen maanden<sup>8,9,11</sup>.

Bortezomib is een reversibele remmer van de chymotrypsine-achtige activiteit van het 26S-proteasoom. Dit eiwitcomplex is betrokken bij de afbraak en vorming van de homeostase regulerende eiwitten. Door remming van het proteasoom komt de celcyclus tot stilstand en treedt apoptose op. Bortezomib heeft daardoor een cytotoxisch effect. Bortezomib wordt in de lever omgezet in niet actieve metaboliëten<sup>5,14</sup>.

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

Volgens de in 2005 gepubliceerde HOVON-behandelrichtlijn werd recidiverend of refractair multipel myeloom stadium II/III behandeld met thalidomide in combinatie met dexamethason (en/of cyclofosfamide). Bij een verdere progressie van de ziekte kwamen patiënten vervolgens in aanmerking voor een behandeling met bortezomib. Daarnaast konden zij, ook na de behandeling met bortezomib, nog worden behandeld met alleen dexamethason of prednison met cyclofosfamide<sup>11</sup>.

In juni 2007 is de HOVON-richtlijn gewijzigd<sup>13</sup>. In de eerste lijn hebben thalidomidecombinaties de klassieke therapie vervangen of is thalidomide aan de bestaande behandeling toegevoegd. In de tweede lijn kan bij zowel jongere als oudere patiënten de behandeling worden voortgezet met bortezomib (maximaal 8 cycli) of lenalidomide in combinatie met dexamethason (tot progressie). Er is hierbij geen voorkeur voor één van beide mogelijkheden. De keuze dient op individuele basis te worden gemaakt. In een volgende fase kan verder worden behandeld met het middel waarvan in de tweede lijn geen gebruik is gemaakt. Daarna wordt overwegend nog palliatief behandeld op basis van het begrip 'best supportive care'<sup>11,13</sup>.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde dient bortezomib te worden vergeleken met de oude standaardbehandeling, thalidomide in combinatie met dexamethason. In een fase III klinisch onderzoek is bortezomib vergeleken met hooggedoseerd dexamethason (pulsbehandeling) dat voorafgaand aan de introductie van thalidomide in de tweede en derde lijn werd gebruikt<sup>2,5,8,9,11</sup>. Door de indicatiestelling van bortezomib<sup>14</sup> en de combinatie lenalidomide/dexamethason<sup>15</sup> en de plaats van deze middelen in de therapie<sup>13</sup> dient bortezomib ook met de combinatie lenalidomide/dexamethason te worden vergeleken.

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

Bij de evaluatie van bortezomib is gebruik gemaakt van de 1B-tekst<sup>14</sup>, de EPARs<sup>5</sup> en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 september 2007 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): bortezomib, lenalidomide, thalidomide, dexamethason en multiple myeloma. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op<sup>3,6,10,18,23-25</sup>.

## **4. Therapeutische waarde**

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

De werkzaamheid van antineoplastische middelen wordt beoordeeld aan de hand van hun effect op de ziekte (respons, als percentage). Bij multipel myeloom wordt het resultaat van een behandeling vooral bepaald door de mate van aanwezigheid van het M-eiwit in het bloed en urine. Volgens de EBMT criteria is bij een complete respons het M-eiwit (als bepaald met behulp van elektroforese en immunofixatie) op twee, tenminste zes weken uit elkaar liggende tijdstippen niet meer aantoonbaar. Verder zijn er in het beenmerg minder dan 5% plasmacellen, is de calciumspiegel normaal, zijn geen nieuwe botbeschadigingen opgetreden (met uitzondering van compressiefracturen) of is hun omvang niet toegenomen, en zijn plasmocytomen in de weke delen verdwenen<sup>1</sup>. Ingeval van een bijna complete respons (niet-EBMT<sup>7</sup>/IMWG<sup>10</sup> categorie) is de afname van de plasmacellen niet door een beenmergbiopsie bevestigd en/of is de afwezigheid van het M-eiwit in serum en/of urine niet bevestigd. Bij een partiële respons bedraagt de daling in serum 50% en in de urine 90%. Bij een partiële respons is de bottoestand als bij een complete respons. Bij een stabiele ziekte toestand worden criteria voor een partiële respons niet bereikt. In geval van progressie van de ziekte is er een 25% of hogere toename van het M-eiwit in serum en urine<sup>7,10</sup>. Behalve het optreden van botbreuken, de groei van een plasmocytoom of een toename van plasmacellen in het beenmerg bij een onveranderde spiegel van het M-eiwit, zijn in de tijd plaatsvindende veranderingen van de concentratie van het M-eiwit een maat voor de progressie of terugkeer van de ziekte<sup>7-10</sup>. De tijd tot het hernieuwd optreden van ziekteverschijnselen (progressie) of de progressievrije overleving worden beschouwd als intermediaire parameters voor de effectiviteit<sup>10</sup>. De algehele overleving is hiervoor de definitieve maat. In voorkomende gevallen kunnen hiervoor echter de mediane tijd tot progressie of de mediane progressievrije overleving als surrogaatparameter worden gebruikt<sup>4</sup> (CHMP/EWP richtlijn 2006<sup>16</sup>).

#### **4.a. Werkzaamheid en effectiviteit**

Met betrekking tot de huidige indicatie van bortezomib zijn gegevens over de werkzaamheid en effectiviteit voornamelijk afkomstig van het gerandomiseerde, open APEX-onderzoek waarin bij 669 patiënten met recidiverend multipel myeloom bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>, IV, op dag 1,4,8 en 11 van een 3-wekelijkse cyclus die maximaal 8 keer kon worden herhaald, gevolgd door maximaal 3 vijfwekelijkse cycli met een behandeling op dag 1, 8, 15 en 22; N=333) is vergeleken met die van een dexamethason pulsbehandeling (40 mg, PO, 4 keer gedurende een vijfwekelijkse cyclus op de dagen 1-4, 9-12, en 17-20 [maximaal 4 cycli] gevolgd door maximaal 5 vierwekelijkse cycli waarin dexamethason alleen op dag 1-4 werd gebruikt; N=336). Patiënten refractair voor een behandeling met dexamethason waren in beginsel van deelname uitgesloten (desondanks 10% inclusie)<sup>2,5</sup>.

Van de deelnemende patiënten was ongeveer 40% éénmaal eerder behandeld (bortezomib: 40% vs dexamethason: 45%). Circa 55% was twee of drie keer eerder behandeld (56 vs 58%). Bijna alle patiënten hadden daarbij corticosteroïden gekregen (98 vs 99%) terwijl de meesten met alkylerende stoffen (91 vs 92%), antracyclines (77 vs 76%) en vincristine (75 vs 72%) waren behandeld. Ongeveer de helft was eerder, voornamelijk in de tweede lijn, ook met thalidomide behandeld (48 vs 50%). Circa 40% was eerder al met dexamethason behandeld (37 vs 43%). Ongeveer 70% had een stamceltransplantatie in combinatie met intensieve chemotherapie ondergaan. De mediane tijd tot progressie was het primaire onderzoekseindpunt. De belangrijkste secundaire eindpunten waren de algehele overleving (duur), de algemene overleving gedurende het eerste jaar van de behandeling (percentage patiënten), het responspercentage en de responsduur<sup>2,5</sup>.

Van de met bortezomib behandelde patiënten stakten 37% (N=121) als gevolg van bijwerkingen voortijdig de behandeling; voor met dexamethason behandelde patiënten lag dit percentage op 29% (N=96). Wegens het voortschrijden van de ziekte stakten respectievelijk 29% (N=98) en 52% (N=174) van de patiënten voortijdig de behandeling. Tot het opheffen van de randomisatie had 29% van de met bortezomib behandelde patiënten de volledige inductiebehandeling (8 cycli) doorlopen terwijl 9% het volledige behandelprotocol had afgemaakt (dexamethason: 36 en 5%). Gemiddeld werden patiënten 22,4 keer met bortezomib behandeld (range 1-44; 5,5 cycli)<sup>5</sup>.

Tijdens of na de behandeling trad bij 44% (N=147) van de met bortezomib behandelde patiënten en bij 58% (N=196) van de met dexamethason behandelde patiënten progressie van de ziekte op<sup>2</sup>. Voor met bortezomib behandelde patiënten bedroeg de mediane tijd tot progressie 6,2 maanden, voor met dexamethason behandelde patiënten 3,5 maanden (tabel 1). Bij een mediane duur tot

een respons van 43 dagen was het responspercentage voor de behandeling met bortezomib hoger (38%) dan voor de behandeling met dexamethason (18%). Door dit verschil in werkzaamheid werd de randomisatie voortijdig opgeheven en konden ook met dexamethason behandelde patiënten (uiteindelijk 62% van hen) met bortezomib worden behandeld<sup>2,5</sup>. Berekend werd dat één jaar na randomisatie significant meer met bortezomib dan met dexamethason behandelde patiënten nog in leven zouden zijn (80 vs 67%)(tabel 1). Er was geen verschil tussen de beide groepen wat betreft het aantal botproblemen en ernstige infecties<sup>2,5</sup>. In een laatste analyse van het APEX-onderzoek werd na een follow-up van 22 maanden voor met bortezomib behandelde patiënten een responspercentage van 43% vermeld (CR: 9%; PR: 34%)<sup>3</sup>. Uit de hierbij ook uitgevoerde analyse van de wijze waarop de respons tot stand kwam bleek dat bij 54% van de patiënten deze gedurende of kort na de eerste twee behandelcycli tot stand kwam, bij 39% na vier cycli, en bij 7% na zes cycli. Voorzover bij patiënten niet al gedurende de eerste twee cycli een optimale respons werd waargenomen (35%), verbeterde de respons zich bij de meesten pas tijdens de verdere behandeling (inclusief de 3 maanden durende vervolgbehandeling). In dit verband kwam bij 22% van de patiënten met een CR deze pas tijdens de vervolgbehandeling tot stand. Ook kwam bij ongeveer 20% van de patiënten met een respons de maximale daling van het M-proteïne pas in deze fase van de behandeling tot stand<sup>3</sup>. De mediane tijd tot progressie en de schatting van het percentage van deze patiënten dat na één jaar nog in leven is, bleef onveranderd<sup>3</sup>. De duur van de algehele overleving voor met bortezomib behandelde patiënten bedroeg 29,8 maanden (95% BI: 23,2 - niet te bepalen). Voor met dexamethason behandelde patiënten (incl. patiënten die na het opheffen van de randomisatie met bortezomib werden behandeld) bedroeg de algehele overleving 23,7 maanden (95% BI: 18,7-29,1).

**Tabel 1. Werkzaamheid en effectiviteit van bortezomib en dexamethason bij patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom (Richardson et al. 2005<sup>2</sup>; 2007b<sup>3</sup>; EPAR<sup>5</sup>).**

	<b>Bortezomib</b>	<b>Dexamethason</b>	<b>P waarde</b>
ITT populatie	333	336	
Aantal geëvalueerde patiënten (met tenminste 1 behandeling)	315	312	
Responspercentage (% met CR+PR=ORR) <sup>a</sup>	38	18	< 0,001
CR <sup>a</sup>	6	<1	< 0,001
PR <sup>a</sup>	32	17	< 0,001
Bijna complete CR <sup>a</sup>	7	1	< 0,001
Enige (minor) respons (MR) <sup>a</sup>	8	17	NB
Onveranderd <sup>a</sup>	43	48	NB
Progressie <sup>a</sup>	7	13	NB
Mediane tijd tot respons (dagen)	43	43	NB
Responsduur (maanden)	8,0	5,6	NB
Mediane tijd tot progressie (TTP - maanden) <sup>a,b,c</sup>	6,2	3,5	< 0,001
Overlevingskans 1 jaar na randomisatie (%) <sup>a,b</sup>	80	67	0,0025
Overlevingsduur (OS - maanden) <sup>b,c,d</sup>	29,8	23,7	0,0272

Afkortingen: ORR: overall response; CR: complete respons; MR: minmale respons; PR: partiële respons; TTP: time to progression; OS: overall survival; NB: niet berekend.

<sup>a</sup> data Richardson et al. 2005<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> berekend voor de ITT populatie

<sup>c</sup> data Richardson et al. 2007b<sup>3</sup>.

<sup>d</sup> mediane vervolgdur van 22 maanden.

Voor slechts één keer eerder behandelde patiënten - bortezomib als tweedelijsbehandeling - bedroeg de mediane tijd tot progressie - respectievelijk 7,0 (bortezomib) en 5,6 maanden (dexamethason)(P=0,002). De hazard ratio voor de algehele overleving bedroeg 0,42 (P=0,013). Voor de overleving werd de mediaan niet bereikt. Bij deze patiënten werden ook de hoogste responspercentages waargenomen: 45 vs 26% (P=0,0035)<sup>5</sup>.

Voor patiënten die tenminste twee keer eerder waren behandeld bedroeg de tijd tot progressie respectievelijk 4,9 en 2,9 maanden (P < 0,001). De duur van de mediane overleving bedroeg 16,5 maand; voor met dexamethason behandelde patiënten werd de mediaan niet bereikt (P=0,0231). De responspercentages van deze subgroep waren respectievelijk 34 en 13% (P<0,0001)<sup>5</sup>.

Voor als refractair beschouwde patiënten bedroeg de tijd tot progressie respectievelijk 5,5 en 2,8 maanden ( $P < 0,0001$ ). De hazard ratio voor de algehele overleving bedroeg 0,60 ( $P = 0,0125$ ). De responspercentages bedroegen respectievelijk 35 vs 13% ( $P = 0,0001$ )<sup>5</sup>.

Een vergelijking tussen initieel in het APEX onderzoek met bortezomib behandelde patiënten en patiënten die na het falen van de behandeling met dexamethason met bortezomib werden behandeld (118 'matched pairs') geeft ook aan dat het resultaat van de behandeling met bortezomib samenhangt met het aantal vooraf ondergane behandelingen (CR+PR: 44 vs 34%;  $P = 0,1526$ ; OR: 23,2 vs 16,3 maanden; Hazard Ratio OR: 0,67;  $P = 0,0465$ )<sup>3</sup>.

In een post-hoc uitgevoerde subgroepenanalyse (na 21-22 maanden follow-up) bleken de responspercentages van oudere ( $\geq 65$  j) en jongere patiënten niet te verschillen: 40 (bortezomib)/18% (dexamethason) ( $P = 0,0004$ ) vs 38/18% ( $P < 0,0001$ )<sup>4</sup>. Wat betreft de mediane tijd tot progressie was er wel enig verschil: 5,5/4,3 maanden ( $P = 0,002$ ) vs 6,3/2,9 ( $P < 0,0001$ ). Dit gold ook voor het percentage overlevenden na één jaar: 79/63% ( $P = 0,009$ ) vs 81/69 ( $P = 0,007$ )<sup>4</sup>.

In een aan het fase III onderzoek voorafgaand open, niet-gerandomiseerd fase II onderzoek (SUMMIT) bij zwaar voorbehandelde patiënten (2 of meer eerdere behandelingen) met een refractaire ziekte en progressie tijdens de laatste kuur bedroeg de mediane behandelduur met bortezomib (dosering als de APEX inductiebehandeling) 3,8 maanden: 60% van de patiënten doorliep tenminste vier cycli, 39% alle acht cycli. Van de 202 patiënten trok 27% zich voortijdig terug wegens voortgaande progressie, terwijl 22% vanwege bijwerkingen stopte. Van 193 geëvalueerde patiënten resulteerde de behandeling met bortezomib bij 28% ( $N = 53$ ) in een complete (6%) of partiële respons (samen ORR als tabel 1). De mediane duur van de respons was 12,6 maand (95% BI: 8,0-17,6). Voor de ITT populatie ( $N = 202$ ) bedroeg na een follow-up van 23 maanden de mediane tijd tot progressie 7,0 maanden (95% BI: 5,0-9,7). De mediane algehele overleving was 17,0 maanden (95% BI: 14,2-21,1). Voor responders werd na 23 maanden de mediaan niet bereikt. Voor non-responders bedroeg de mediane algehele overleving acht maanden<sup>5</sup> (Richardson et al. 2003<sup>17</sup>; 2006<sup>18</sup>). In tegenstelling tot het APEX onderzoek bleek in het SUMMIT onderzoek de respons negatief te zijn geassocieerd te zijn met de leeftijd ( $< 65$  jr beter dan  $\geq 65$  jr). Bij een ernstige mate van aantasting van het beenmerg was er ook minder vaak een respons. De overleving bleek echter negatief te zijn gerelateerd aan de ernst van de tumorbelasting (mate van infiltratie van het beenmerg, ernst van de hypoalbuminie en trombocytopenie) (Richardson et al. 2005b<sup>19</sup>). Deze relatie werd echter niet gevonden in de post-hoc uitgevoerde subgroepenanalyse van het APEX-onderzoek<sup>4</sup>.

Het behandelingseffect van bortezomib lijkt niet te zijn gerelateerd aan genetische risicofactoren<sup>2,6,19</sup> (Chang et al. 2006<sup>20</sup>).

#### *Vergelijking met dexamethason*

Ten opzichte van pulstherapie met dexamethason wordt het responspercentage van een behandeling met bortezomib meer dan verdubbeld (43 vs 18%) waarbij vooral het aantal patiënten met een complete of bijna complete respons sterk steeg (13 vs 2%). De mediane tijd tot progressie werd met drie maanden verlengd. Ondanks de overstap van veel aanvankelijk met dexamethason behandelde patiënten naar de behandeling met bortezomib zette dit verschil zich door in de algehele overleving die met zes maanden werd verlengd. Beide behandelingen waren effectiever bij patiënten die slechts één voorgaande behandeling met overwegend klassieke chemotherapie (VAD) hadden ondergaan dan bij patiënten die twee of meer keren waren behandeld of die refractair waren. Bortezomib lijkt bij patiënten jonger dan 65 jaar effectiever te zijn dan bij patiënten boven deze leeftijd. Voor dexamethason lijkt echter het omgekeerde het geval te zijn. In het fase II onderzoek bij patiënten met een meer gevorderde ziekte was bortezomib even effectief als bij patiënten uit het fase III onderzoek bij wie de ziekte minder ver was gevorderd en effectiever bij patiënten met een vergelijkbaar ziektestadium. Het is niet duidelijk hoe dit verschil kan worden verklaard.

Tot de introductie van middelen als thalidomide en bortezomib werd bij de behandeling van recidiverend en refractair multipel myeloom gebruik gemaakt van pulstherapie met dexamethason. Dexamethason is nu vooral belangrijk door het gebruik in combinatie met middelen als vincristine en doxorubicine (VAD), thalidomide en lenalidomide<sup>8,9,11,13</sup>. Bortezomib is met laaggedoseerd dexamethason (20 mg) los gecombineerd bij patiënten met een recidiverende en refractaire ziekte bij wie de initiële behandeling met bortezomib onvoldoende of niet aansloeg. Dit leidde echter bij slechts een beperkt aantal patiënten (ca. 20%) tot een partiële respons<sup>5,17</sup> (Jagannath et al. 2006<sup>21</sup>).

Het effect van een vaste combinatie bortezomib/dexamethason (als pulstherapie) is echter niet systematisch onderzocht en daarom ook niet geregistreerd<sup>5</sup>. De losse combinatie staat echter wel in de behandelrichtlijn vermeld<sup>11,13</sup>.

Zoals wordt bevestigd door de uitkomsten van de twee fase III onderzoeken waarin de combinatie lenalidomide/dexamethason is vergeleken met alleen dexamethason (dosering als APEX maar in een 4- ipv 5-wekelijks schema)<sup>22</sup>(Weber et al. 2007<sup>23</sup>; Dimopoulos et al. 2007<sup>24</sup>), zijn de responspercentages van dexamethason (< 20%) in deze fase III onderzoeken gelijk of iets lager dan de weinige in de literatuur genoemde percentages<sup>8,9</sup> (Alexanian et al. 1986<sup>25</sup>; Friedenberger et al. 1991<sup>26</sup>).

#### *Vergelijking met thalidomide/dexamethason*

Thalidomide (100-400 mg/dag) wordt inmiddels verscheidene jaren gebruikt voor de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom<sup>6,8,9,11</sup>. Combinatie met dexamethason en/of cyclofosfamide versterkt het effect van thalidomide<sup>6</sup>. Hierbij worden responspercentages bereikt die liggen tussen de 50 en 70%. Deze range is aanmerkelijk hoger dan de door bortezomib bereikte percentages<sup>2,5</sup>. Desondanks is het percentage patiënten met een complete respons gering. Doordat vergelijkende fase III onderzoeksresultaten niet beschikbaar zijn en het aantal publicaties beperkt is, waarbij het doorgaans ook kleine aantallen patiënten betreft, is niet duidelijk hoe effectief de behandeling met de combinatie thalidomide/dexamethason is. In één groter onderzoek wordt een mediane progressievrije overleving van 17 maanden genoemd voor patiënten met één recidive en van 11 maanden voor patiënten met meer dan één recidive<sup>6</sup>. In andere kleine onderzoeken ligt de waarde van deze parameter tussen acht en 12 maanden terwijl voor de algehele overleving een tijdsduur van 19 tot 25 maanden wordt vermeld<sup>6</sup>. Een vergelijking tussen bortezomib en de combinatie thalidomide/dexamethason is daarom lastig te maken. Ondanks het lagere responspercentage van bortezomib is de kwaliteit ervan, vooral door het percentage patiënten met een complete of bijna complete respons, beter dan die van de combinatie thalidomide/ dexamethason<sup>2,3,5,6</sup>. Wat betreft de effectiviteit is niet duidelijk of en in welke mate bortezomib beter is dan de combinatie thalidomide/dexamethason. Beide behandelingen zijn echter werkzamer dan de behandeling met alleen dexamethason<sup>2,3,5,6,8,9,25,26</sup>.

#### *Vergelijking met lenalidomide/dexamethason*

De werkzaamheid en effectiviteit van de combinatie lenalidomide/dexamethason is onderzocht in een tweetal fase III onderzoeken waarvan de opzet vergelijkbaar is met die van het APEX-onderzoek<sup>2,5,22,23,24</sup>. Onder andere door de verschillende lengte van de cycli (4 vs 3 weken) was in de met lenalidomide uitgevoerde onderzoeken de pulsbehandeling met dexamethason (40 mg/dag) licht verschillend (cyclusduur: 28 [L/D] vs 35 dagen [B]; behandelduur: tot progressie vs maximaal 280 dagen)<sup>9,14,15,23,24</sup>. Ondanks enige verschillen zijn de patiëntengroepen van de beide onderzoeken in voldoende mate vergelijkbaar<sup>9,14,15</sup> (tabel 2). Het gegeven dat aan de lenalidomide-onderzoeken patiënten deelnamen die al eerder met bortezomib waren behandeld lijkt door het relatief geringe aantal het resultaat van de vergelijking niet te beïnvloeden<sup>9</sup>.

Zoals ook het geval is voor de verwante combinatie thalidomide/dexamethason, resulteert de behandeling met lenalidomide en dexamethason in een aanmerkelijk hoger responspercentage dan de behandeling met bortezomib (tabel 2). Ook het percentage patiënten met een complete respons is hoger. In overeenstemming met de langere behandelduur van de combinatie lenalidomide/dexamethason is de ten opzichte van de behandeling met dexamethason verlengde duur van de mediane tijd tot progressie ongeveer twee keer zo lang als voor bortezomib (6,2 vs 3,5 maanden). Deze verschillen lijken zich echter niet of in maar beperkte mate door te zetten in de duur van de algehele overleving die voor beide behandelingen ongeveer 30 maanden bedraagt.

Van zowel de lenalidomide/dexamethason als bortezomib is het behandelresultaat bij minder ernstig zieke en minder vaak behandelde patiënten beter dan patiënten met een meer gevorderde ziekte en bij meervoudig behandelde patiënten<sup>9,4,15-18</sup>. Het effect van de behandeling met dexamethason pulstherapie is in beide onderzoeken een redelijk overeenkomstig.

Tabel 2. Werkzaamheid en effectiviteit van lenalidomide/dexamethason, bortezomib/(dexamethason) en (placebo)/dexamethason bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom (EPAR lenalidomide 2007<sup>9</sup>; Richardson et al. 2005a, 2007<sup>4</sup>; EPAR bortezomib 2005<sup>15</sup>).

	Lenalidomide/ dexamethason		Bortezomib <sup>a</sup>	(Placebo)/dexamethason		
	MM-009	MM-010	APEX	MM-009	MM-010	APEX
ITT populatie	177	176	333	176	175	336
Mediane leeftijd	64	63	62	62	64	61
Patiënten > 65 jaar (%)	46		38	45		36
Mediane tijd sinds 1 <sup>e</sup> diagnose (jr)	3,1	3,4	3,5	3,1	4,0	3,1
β2-microglobuline (mg/l) ≤ 2,5	29,4	28,9	mediaan 3,7 mg/l	28,9	27,4	mediaan 3,6 mg/l
β2-microglobuline (mg/l) > 2,5	70,6	71,0		71,0	72,5	
Aantal één keer eerder behandelde patiënten (%)	20	17	40	23	19	35
Aantal 2 of 3 keer eerder behandelde patiënten (%)	70	73	56	65	72	58
Aantal met eerdere HDT/ SCT	62	55	67	61	54	68
Aantal met thalidomide behandelde patiënten (%)	42	30	48	46	38	50
Aantal patiënten gestopt wegens bijwerkingen (%)	19	10	37	10	7	29
Aantal patiënten gestopt wegens progressie (%)	33	38	29	71	70	52
Aantal patiënten overleden (%)	21	27	15	35	34	25
Duur van de behandeling (maanden)	6,2 <sup>c</sup>		3,7 (5,5 cycli) <sup>b</sup>	5	5	--
Aantal voor respons geëva- lueerde patiënten (met tenminste 1 behandeling)	351		315	350		312
Responspercentage (ORR= CR+BCR+PR) <sup>b</sup>	60,6		43,0	21,9		18,0
CR	15,0		9,0	1,6		< 1,0
Mediane tijd tot progressie (maanden)	11,1	11,3	6,2	4,7	4,7	3,5
Mediane overleving (duur- maanden) <sup>c</sup>	29,6	MNB	29,8	20,2	20,6	23,7

CR: complete respons; BCR: bijna complete respons; MNB: mediaan niet bereikt; PR: partiële respons;  
<sup>a</sup> 1,3 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak als iv-bolus op dag 1,4,8 en 11 gedurende 8 cycli van 3 weken.

<sup>b</sup> gemiddelde.

<sup>c</sup> mediane vervolgduur: lenalidomide/dexamethason en dexamethason: 26,2 maanden<sup>14,15</sup>; bortezomib en dexamethason: 22 maanden<sup>17</sup>.

**Conclusie:** bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom is bortezomib werkzaam en effectiever dan dexamethason pulstherapie. Deze uitkomst is niet afhankelijk van de ernst van de ziekte, het aantal voorgaande behandelingen en de daarbij gebruikte middelen. Bij de meeste patiënten met een initiële respons wordt het behandelresultaat beter naarmate de behandeling langer wordt voortgezet. De mediane tijd tot progressie wordt met drie maanden verlengd. De algehele overleving wordt met iets meer dan zes maanden verlengd.

Het effect van een tweede/derdelijnsbehandeling met de combinatie thalidomide/dexamethason is beperkt gedocumenteerd. Deze combinatie is echter minder werkzaam dan de combinatie lenalidomide/dexamethason of bortezomib. Het is niet goed mogelijk de effectiviteit van de combinatie thalidomide/dexamethason te vergelijken met die van bortezomib of de combinatie lenalidomide/dexamethason.

Bij indirecte vergelijking heeft de combinatie lenalidomide/dexamethason een hoger responspercentage (60 vs 43%) en een aanmerkelijk langere mediane tijd tot progressie (11,2 vs 6,2 maanden) dan bortezomib. De duur van de algehele overleving, voor beide behandelingen ongeveer 30 maanden, is voorsnog echter weinig verschillend.

#### 4.b. Bijwerkingen

In het APEX-onderzoek leidde het gebruik van bortezomib of dexamethason bij alle patiënten tot bijwerkingen. Bij bijna de helft van de patiënten waren deze ernstig (75 vs 60%) of zeer ernstig (14 vs 16%). Voor bortezomib kenmerkende bijwerkingen zijn gastro-intestinale verschijnselen (diarree, verstopping, misselijkheid, overgeven), lusteloosheid, zware vermoeidheid en koorts (tabel 3). Vooral gastro-intestinale bijwerkingen treden vaak aan het begin van de behandeling op. Bij iedere cyclus komen soms ernstige trombocytopenie, neutropenie en anemie voor en is soms aanpassing van de dosis noodzakelijk<sup>2,4,5,6,14,17-19</sup>. Kenmerkend voor het gebruik van bortezomib is het ontstaan van een soms ernstige en niet altijd reversibele perifere neuropathie of de verergering van een bij een voorgaande behandeling ontstane neuropathie (tabel 3)<sup>2,4,5,6,14,17-19</sup>. Ook hiervoor dient de dosis te worden verlaagd of de behandeling zelfs te worden gestaakt<sup>14</sup>. Acute reacties bij toediening komen zelden of niet voor<sup>14</sup>.

Tabel 3. Bijwerkingen bortezomib bij tenminste 15% van de patiënten met een refractaire of recidiverende ziekte<sup>5</sup> (Richardson et al. 2003<sup>17</sup>,2005<sup>2</sup>,2007a<sup>4</sup>).

Bijwerkingen	Aantal bijwerkingen <sup>1</sup> N (%)		Ernstige bijwerkingen <sup>2</sup> N (%)		Zeer ernstige of levensbedreigende bijwerkingen <sup>3</sup> N (%)	
	Fase II (N=256)	Fase III (N=331)	Fase II	Fase III	Fase II	Fase III
Patiënten met tenminste 1 bijwerking	256 (100)	331 (100)	174 (68)	203 (61)	33 (13)	45 (14)
Misselijkheid	158 (62)	190 (57)	13 (5)	8 (2)	0	0
Diarree	123 (48)	190 (57)	16 (6)	24 (7)	2 (<1)	0
Vermoeidheid	137 (54)	140 (42)	28 (11)	17 (5)	0	1 (<1)
Obstipatie	106 (41)	140 (42)	5 (2)	7 (2)	0	0
<b>Trombocytopenie</b>	<b>105 (41)</b>	<b>115 (35)</b>	<b>56 (28)</b>	<b>85 (26)</b>	<b>6 (3)</b>	<b>12 (4)</b>
Braken	86 (34)	117 (35)	16 (6)	11 (3)	1 (<1)	0
<b>Perifere neuropathie</b>	<b>73 (29)</b>	<b>120 (36)</b>	<b>27 (11)</b>	<b>24 (7)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>2 (1)</b>
Anorexie	77 (30)	75 (23)	5 (2)	9 (3)	0	0
Koortsverschijnselen	91 (36)	116 (35)	8 (4)	6 (2)	0	0
Anemie	74 (29)	87 (26)	17 (8)	31 (9)	0	2 (1)
Gewrichtspijn	73 (29)		13 (5)		0	
Hoofdpijn	71 (28)	85 (26)	8 (3)	3 (1)	0	0
Hoesten	44 (17)	70 (21)	1 (<1)	2 (1)	0	0
Paresthesie	29 (11)	68 (21)	4 (2)	5 (2)	0	0
Kortademigheid	57 (22)	65 (20)	9 (4)	16 (5)	1 (<1)	1 (<1)
Pijn in de ledematen	66 (26)	50 (15)	19 (7)	5 (2)	0	0
<b>Neutropenie</b>	<b>55 (21)</b>	<b>62 (19)</b>	<b>31 (12)</b>	<b>40 (12)</b>	<b>6 (2)</b>	<b>8 (2)</b>
Huiduitslag (rash)	53 (21)	61 (18)	4 (2)	4 (1)	0	0
Slapeloosheid	73 (29)	60 (18)	4 (2)	1 (<1)	0	0
Sufheid (muv. Duizeligheid)	54 (21)		4 (2)		0	
Infectie boven- luchtwegen	50 (20)		2 (<1)		0	
Gevoel van zwakte	51 (20)		15 (6)		1 (<1)	
Botpijn	40 (16)	52 (16)	5 (2)	12 (4)	0	0
Dehydratie	42 (16)		15 (6)		0	

<sup>1</sup> grade 3 (NCI-CTC [versie 2]).

<sup>2</sup> grade 4 (NCI-CTC [versie 2]).

<sup>3</sup> bij verschillende patiënten traden tegelijkertijd ook andere vierdegradsbijwerkingen op. Onder meer: hypercalciëmie, hyponatriëmie, sepsis, nierfalen en gastro-intestinale bloedingen.

De behandeling met dexamethason leidt tot een grote verscheidenheid in bijwerkingen waaronder ook de hierboven voor bortezomib genoemde<sup>2,3,5,21,22</sup>. Slapeloosheid was de meest kenmerkende bijwerking van dexamethason<sup>2,5</sup>.

In tegenstelling tot thalidomide leidt het gebruik van lenalidomide nauwelijks tot sufheid. Ernstige bijwerkingen als gevolg van de behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason werden waargenomen bij ongeveer 60% van de patiënten (alleen dexamethason ca. 45%). In vergelijking met alleen dexamethason werden door de combinatie vaker ernstige bijwerkingen als anemie, neutropenie en trombocytopenie veroorzaakt als gevolg waarvan soms de dosis van lenalidomide diende te worden aangepast<sup>6,15,20</sup>. Andere veelvoorkomende ernstige bijwerkingen waren obstipatie, longontsteking, een sterke gewichtsafname, hypokalemie en hypocalciëmie, spierkramp, beven, huiduitslag en het optreden van diep veneuze trombosen<sup>6,15,20</sup>. Bij patiënten

met een hartaandoening (ihb. een hartritmestoornis) kan de behandeling met lenalidomide/dexamethason deze doen verergeren<sup>15,20</sup>.

Door het toevoegen van lenalidomide aan de behandeling met dexamethason verdubbelde het aantal trombo-embolische aandoeningen (10 vs 5%)<sup>15,22-26</sup>. Dit is gelijk of iets lager dan in andere onderzoeken voor thalidomide en dexamethason gevonden incidenties<sup>6</sup> (Bennett et al. 2006<sup>27</sup>; Hirsch 2007<sup>28</sup>). Het risico op het ontstaan van trombolische aandoeningen kan aanmerkelijk worden beperkt door patiënten preventief met een laag-moleculair heparine of acetylsalicylzuur te behandelen<sup>6,20,27,28</sup>.

Obstipatie, vermoeidheid, sufheid en perifere neuropathie zijn de voornaamste ernstige bijwerkingen die door thalidomide worden veroorzaakt<sup>6,8,9</sup>. Door combinatie met dexamethason ontstaan relatief vaak trombo-embolische aandoeningen<sup>6,8,9</sup>.

**Conclusie:** gastro-intestinale verschijnselen, lusteloosheid, vermoeidheid en koorts zijn veelvoorkomende vaak vroege en ook vaak ernstige bijwerkingen van bortezomib. Ook treden soms ernstige hematologische bijwerkingen zoals trombocytopenie, neutropenie en anemie veelvuldig op. Kenmerkend is ook het ontstaan of verergeren van een slechts gedeeltelijk reversibele perifere neuropathie.

De voornaamste, vaak ernstige bijwerkingen van de combinatie lenalidomide/dexamethason zijn hematologisch van aard. Evenals bij thalidomide leidt het gebruik van lenalidomide, in het bijzonder in combinatie met dexamethason, tot een sterke toename van trombo-embolische aandoeningen. Het gebruik van lenalidomide kan leiden tot het verergeren of ontstaan van hartritmestoornissen en andere hartklachten. Het gebruik van thalidomide leidt vaak tot sufheid en kan vooral in combinatie met dexamethason ook tot perifere neuropathie leiden.

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

Voor bortezomib en dexamethason in combinatie met thalidomide of lenalidomide zijn geen specifieke gegevens gepubliceerd met betrekking tot de kwaliteit van leven.

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

Bortezomib is sinds mei 2003 in de VS en vanaf april 2004 in de EU geregistreerd voor de behandeling van multipel myeloom. Sindsdien zijn wereldwijd ongeveer 55.000 patiënten met bortezomib behandeld. Met bortezomib is voldoende ervaring opgedaan.

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

Bortezomib wordt in de lever omgezet door de enzymen CYP3A4 en CYP2C19. Het gelijktijdige gebruik van deze enzymen remmende (3A4: ketoconazol; ritonavir; 2C19: fluoxetine) of inducerende (3A4: rifampicine) middelen dient te worden vermeden<sup>5,6,14</sup>. Bortezomib mag daarom niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverbeschadiging<sup>5,14</sup>. Voorzichtigheid is geboden bij een leverfunctiestoornis. Eventueel kan met een verlaagde dosis bortezomib worden behandeld<sup>5,6,14</sup>. In tegenstelling tot bortezomib wordt lenalidomide hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden<sup>15,20</sup>. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient daarom de dosis te worden aangepast. In tegenstelling hiermee lijkt bortezomib zonder dosisaanpassing ook te kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie<sup>14</sup> (Jagannath et al. 2005<sup>29</sup>; Chanan-Khan et al. 2007<sup>30</sup>).

Terughoudendheid bij het gebruik van bortezomib is geboden bij patiënten met een matige tot ernstige trombocytopenie (bloedplaatjes < 50.000/mm<sup>3</sup>) en het bestaan van risicofactoren voor bloedingen. Bortezomib mag niet worden gebruikt als het aantal bloedplaatjes minder dan 25.000/mm<sup>3</sup> bedraagt of wanneer ernstige bloedingen zijn opgetreden<sup>5,14</sup>. Ook de behandeling met lenalidomide/dexamethason mag onder deze condities niet worden gestart<sup>15,22</sup>. Ook bij het gebruik van thalidomide en lenalidomide/dexamethason is terughoudendheid geboden bij de aanwezigheid van risicofactoren voor bloedingen<sup>6,15,22</sup>.

Door behandeling met bortezomib kan een bestaande perifere neuropathie verergeren, vooral als tegelijkertijd ook andere neurotoxische middelen (chemotherapeutica) worden gebruikt<sup>5,6,14</sup>.



Vooraf bij patiënten met een hoge tumorlast kan na behandeling met bortezomib of lenalidomide/dexamethason door een snelle eliminatie van maligne plasmacellen het tumorlysis syndroom optreden<sup>5,14,15,22</sup>.

Het gebruik van bortezomib is geassocieerd met het optreden van epileptische aanvallen, het ontstaan van orthostatische hypertensie en syncope, en het ontstaan of verergeren van hartfalen<sup>5,14</sup>. De achtergrond van deze verschijnselen is nog niet duidelijk<sup>5,6,14</sup>.

Vanwege het ontbreken van klinische gegevens wordt ook het gebruik van bortezomib afgeraden bij vrouwen die zwanger kunnen worden<sup>5,14</sup>.

Omdat lenalidomide een van thalidomide afgeleide stof is mag dit middel door de mogelijke teratogeniteit niet worden gebruikt bij patiënten die zwanger kunnen worden<sup>15,22</sup>.

Lenalidomide en bortezomib zijn niet onderzocht bij kinderen en adolescenten<sup>5,14,15,22</sup>.

**Conclusie:** bortezomib mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverbeschadiging maar lijkt in tegenstelling tot lenalidomide/dexamethason zonder dosisverlaging te kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Lenalidomide mag niet worden gebruikt bij patiënten die zwanger kunnen worden. Bij een bestaande trombo-embolische aandoening, het bestaan van risicofactoren daarvoor of wanneer patiënten niet preventief kunnen worden behandeld met antitrombotica, kunnen patiënten beter met bortezomib worden behandeld. Anderzijds is een behandeling met lenalidomide/dexamethason beter voor patiënten met perifere neurotoxiciteit of met risicofactoren daarvoor.

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

Bortezomib wordt als bolus toegediend via een perifere of centrale intraveneuze katheter. Lenalidomide en dexamethason zijn bestemd voor oraal gebruik. Dit geldt ook voor thalidomide.

## **5. Overige overwegingen**

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

Bortezomib wordt geleverd in flacons van 3,5 mg. Een flacon kost 1.143 euro (AIP, excl. BTW). In een driewekelijkse cyclus wordt bortezomib gedurende eerste twee weken twee keer per week gebruikt in een dosering van 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Dit komt neer op een hoeveelheid van 4 x 2,4 mg = 9,6 mg (standaard lichaamsoppervlak volwassen man: 1,8 m<sup>2</sup>) per kuur. Volgens opgave van de fabrikant zijn hiervoor vier flacons nodig. De kosten van de kuur bedragen 4.572 euro. Bij veel patiënten die reageren op de behandeling met bortezomib verbetert het resultaat ervan naarmate de behandeling langer wordt voortgezet<sup>3</sup>. Door het uitvoeren van de hiervoor noodzakelijke, in het protocol van het APEX-onderzoek beschreven onderhoudsbehandeling kan het maximale aantal in de 1B-tekst aanbevolen kuren (8 cycli; totale kosten: 36.576 euro) worden overschreden<sup>3,5,14</sup>. Gedurende de eerste fase van het APEX onderzoek werden per patiënt gemiddeld zes kuren gebruikt (kosten: 27.432 euro)<sup>2,5</sup>. Volgens de fabrikant zijn in de praktijk tot nu toe gemiddeld vijf kuren gebruikt (kosten: 22.860 euro). Door de parenterale toedieningswijze zijn er bijkomende kosten.

Van lenalidomide wordt zonder dosisverlaging gedurende de eerste drie weken van een vierwekelijkse cyclus dagelijks één dosis van 25 mg gebruikt. De kosten hiervan bedragen 6454 euro. Dexamethason (40 mg) wordt gegeven op dag 1-4, 9-12 en 17-20 van de eerste vier cycli. Bij verdere cycli beperkt het gebruik van dexamethason zich tot de eerste vier dagen van iedere cyclus. De kosten van dexamethason bedragen maximaal 24,50 euro per maand. Op basis van het klinisch onderzoek en Amerikaanse gebruikscijfers kan volgens de fabrikant voornamelijk worden uitgegaan van een gemiddeld gebruik van zes cycli (kosten: 38.724 + 114 euro = 38.838 euro).

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

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

Conform de registratie dient bortezomib te worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met multipel myeloom stadium II/III die tenminste één eerdere behandeling hebben ondergaan. Door het vaak vroege optreden en de voorspelbaarheid van de bijwerkingen kan de behandeling ook extramuraal plaatsvinden en is opname in het GVS mogelijk.

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

Het gebruik van bortezomib bij volwassen patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom leidt in vergelijking met een pulsbehandeling met dexamethason tot een aanmerkelijke toename van het responspercentage en een langere duur van de overleving. Uit een nadere analyse van de wijze waarop patiënten op de behandeling met bortezomib reageren blijkt dat bij meer dan de helft van de patiënten met een initiële respons deze beter wordt naarmate de behandeling langer wordt voortgezet. Hiervoor dienen patiënten echter vaak met meer dan de aanbevolen acht cycli te worden behandeld. Hoewel het initiële behandelresultaat van een behandeling met bortezomib minder goed is dan van de behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason, is er weinig verschil in de duur van de algehele overleving.

Op grond van het bijwerkingenprofiel lijkt bortezomib de meest geschikte behandeling voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie, patiënten met een trombo-embolische aandoening of met risicofactoren daarvoor, patiënten met een hartritmestoornis, patiënten die niet afdoende met antitrombotica kunnen worden behandeld, en patiënten die zwanger kunnen worden. Bortezomib lijkt daarentegen niet of minder geschikt voor de behandeling van patiënten met een perifere neuropathie, of met risicofactoren daarvoor en patiënten met een onvoldoende leverfunctie. Ten opzichte van de combinatie lenalidomide/dexamethason heeft bortezomib daarom alleen bij specifieke patiëntengroepen een therapeutische meerwaarde.

Op basis van indirecte vergelijking heeft bortezomib ten opzichte van de behandeling met de combinatie thalidomide en dexamethason door het percentage patiënten met een complete of bijna complete respons, de geringe kans op het ontstaan van trombo-embolische aandoeningen en het niet optreden van sufheid een therapeutische meerwaarde.

De incidentie en ernst van de hematologische bijwerkingen die door bortezomib en de combinatie lenalidomide/dexamethason kunnen worden veroorzaakt is van dezelfde orde. De bewaking en de behandeling van deze bijwerkingen vereisen goeddeels dezelfde maatregelen en voorzieningen. Andere bijwerkingen vereisen specifieke maatregelen die doorgaans onafhankelijk zijn van het intra- of extramuraal gebruik. Bortezomib wordt toegediend als een intraveneuze bolusinjectie (3-5 sec) via een perifere of centrale intraveneuze katheter, gevolgd door een spoeling met een fysiologische zoutoplossing. Van bortezomib zijn geen acute infusiereacties bekend. Onder adequate omstandigheden zou daarom de behandeling met bortezomib ook in de thuissituatie kunnen worden uitgevoerd. De fabrikant geeft aan dat bortezomib zal worden toegediend door daarin gespecialiseerde behandelteams op een wijze en onder omstandigheden die overeenkomen met die van andere extramuraal toegepaste injecteerbare behandelingen. De fabrikant stelt dat de extramurale behandeling pas enige behandelingen na de start van de intramurale behandeling zou moeten beginnen. Omdat gemiddeld slechts 5,5 cycli worden toegediend (maximaal 8) is niet duidelijk hoeveel keer extramuraal kan worden behandeld<sup>2,14</sup>.

## **7. CFH-advies**

Patiënten met multipel myeloom stadium II/III die tenminste één eerdere behandeling hebben ondergaan kunnen worden behandeld met bortezomib of met lenalidomide in combinatie met dexamethason. Doordat het gebruik van de beide behandelingen sterk door comorbiditeit wordt bepaald, dient de keuze op individueel niveau te worden gemaakt.

## **8. Literatuur**

1. Farmacotherapeutisch rapport bortezomib. CVZ, Diemen 2005 (website FK)
2. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005a; 352:2487-2498.
3. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007a (Blood First Edition Paper, prepublished online August 9; DOI 10.1182/blood-2006-08-036947)([www.bloodjournal.hematologylibrary.org/](http://www.bloodjournal.hematologylibrary.org/)).
4. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2007b; 137:429-435.

5. EPAR bortezomib (Velcade®)(rev. 7; 18-06-2007). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
6. Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R, et al. New drugs for myeloma. *Oncologist* 2007c; 12:664-669.
7. Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115-1123.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-1873 (correspondence and author reply: *NEJM* 2005; 352:840-841).
9. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004; 363:875-887.
10. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
11. Myeloomwerkgroep HOVON. De moderne behandeling van het multipel myeloom: een richtlijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. *Ned Tijdsch Geneesk* 2005; 149:808-813.
12. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma : a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:825-831.
13. Myeloomwerkgroep HOVON. Aanpassing richtlijnen behandeling van het multipel myeloom. Utrecht, juni 2007. ([www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)).
14. 1B-tekst bortezomib. EMEA, London, 2007 (rev. 6 [20-02-2007]) ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
15. 1B tekst lenalidomide (Revlimid®)(28-06-2007). EMEA, London. ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm) [human medicines]).
16. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
17. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.
18. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma. *Cancer* 2006; 106:1316-1319.
19. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed refractory multiple myeloma. *Blood* 2005b; 106:2977-2981.
20. Chang H, Trieu Y, Qi X, et al. Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed-refractory multiple myeloma. *Leuk Res* 2007; 31:779-782.
21. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006; 91:929-934.
22. EPAR lenalidomide (Revlimid®)(28-06-2007). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
23. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. A randomized, phase 3, placebo-controlled trial of lenalidomide in combination with high-dose dexamethasone for primary refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007 (accepted manuscript study MM-009).
24. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Oral lenalidomide/dexamethasone versus dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007 (accepted manuscript study MM-010).
25. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 1986; 105:8-11.
26. Friedenbergr WR, Kyle RA, Knospe WH, et al. High-dose dexamethasone for refractory of relapsing multiple myeloma. *Am J hematomol* 1991; 36:171-175.
27. Bennett CL, Angoletta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006; 296:2558-2560.
28. Hirsch J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest* 2007; 131:275-277.
29. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005; 103:1195-1200.
30. Chanan-Khan AA, Kaufman JA, Mehta J, et al. Activity and safety in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicentre retrospective study. *Blood* 2007; 109:2604-2606.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.*

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

## **Kostenconsequentieraming van opname van bortezomib (Velcade®) en lenalidomide (Revlimid®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem**

### **1. Inleiding**

De fabrikanten van bortezomib en lenalidomide hebben beide een vergoedingsaanvraag voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering ingediend. Bortezomib is geregistreerd voor: "Monotherapie voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die minstens één eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of die hiervoor niet in aanmerking komen".<sup>1</sup>

Lenalidomide is als volgt geregistreerd: "Lenalidomide in combinatie met dexamethason wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die eerder minimaal één andere behandeling hebben gehad."<sup>2</sup>

Aangezien de geregistreerde indicaties grote overlap vertonen wordt voor beide middelen één kostenconsequentieraming opgesteld.

Multipel myeloom (ziekte van Kahler) is na het non-Hodgkin lymfoom de meest voorkomende maligne hematologische aandoening. Kenmerkend is de woekering in het beenmerg van monoklonale plasmocyten die na rijping een uit zware- en/of lichte ketens opgebouwd immunoglobuline-achtig eiwit afscheiden. Multipel myeloom kent een drietal klinische stadia: een asymptomatische of subklinische fase voorafgaand aan het moment van diagnose, een doorgaans enige jaren durende chronische fase en een terminale refractaire fase waarin de ziekte snel verergert. In deze laatste fase nemen de morbiditeit en mortaliteit sterk toe. In het bijzonder neemt de weerstand tegen infecties af en wordt het skelet aangetast. De voornaamste verschijnselen zijn hypercalciëmie, osteoporose en het ontstaan van botproblemen (breuken en pijn), anemie en nierfalen. Ook kunnen neurologische complicaties en hyperviscositeit zich voordoen. Onbehandeld bedraagt de overleving van dit stadium zes tot twaalf maanden. Door chemotherapie, al of niet in combinatie met beenmergtransplantatie, en soms ook radiotherapie, kan deze periode tot drie jaar worden verlengd. Uiteindelijk leeft ongeveer 25% van de patiënten langer dan vijf jaar, terwijl na 10 jaar minder dan 5% nog in leven is (Myeloomwerkgroep HOVON 2005).<sup>3</sup>

### **2. Uitgangspunten**

#### *Aantal patiënten*

Uit gegevens van de Nederlandse kanker registratie (NKR) blijkt dat in jaren 1998 - 2003 de incidentie van multipel myeloom is gestegen tot circa 800 personen per jaar<sup>4</sup>. De prevalentie bedraagt circa 2.000 patiënten.

Tot voor kort bestond de tweedelijsbehandeling van multipel myeloom stadium II/III uit de combinatie thalidomide met dexamethason en/of cyclofosfamide. In een volgende fase kwamen patiënten in aanmerking voor een behandeling met de proteasoomremmer bortezomib. Verder konden zij nog worden behandeld met alleen dexamethason of prednison en cyclofosfamide<sup>5</sup>.

De HOVON-richtlijn is kortgeleden gewijzigd. Nu in de eerste lijn thalidomidecombinaties de combinatietherapie met vincristine, adriamycine en dexamethason (VAD) hebben vervangen, kan de behandeling in de tweede lijn worden voortgezet met de bortezomib of lenalidomide al of niet in combinatie met dexamethason. Er is hierbij geen voorkeur voor één van beide middelen. De keuze dient op individuele basis te worden gemaakt. In een volgende fase kan zonodig verder worden behandeld met het middel waarvan in de tweede lijn geen gebruik is gemaakt. Daarna wordt palliatief behandeld op basis van het begrip 'best supportive care'<sup>2</sup>.

Uit bovenstaande blijkt dat zolang er geen duidelijke voorkeur voor lenalidomide of bortezomib kan worden aangegeven er geen verwachting kan worden gegeven in welke verhouding de middelen in de tweede of derde lijn worden gegeven. Aangezien patiënten die progressie vertonen op bortezomib in de derde lijn in aanmerking komen voor behandeling met lenalidomide en vice versa kan worden aangenomen dat grosso modo het te behandelen aantal patiënten voor beide middelen gelijk zal zijn.

De fabrikant van bortezomib schat dat er respectievelijk 300, 370 en 450 patiënten met bortezomib behandeld zullen worden in jaar één, twee en drie.

De fabrikant van lenalidomide verwacht dat dit aantal tussen de 250 en 300 patiënten per jaar zal liggen. De schattingen van de fabrikanten zijn matig onderbouwd. In de aanvraag voor opname van bortezomib in de beleidsregel dure geneesmiddelen is door de HOVON geschat dat er jaarlijks 1600 patiënten in aanmerking voor vervolgbehandeling na therapiefalen. Naar verwachting zal circa 33% van deze patiënten vanwege leeftijd, complicaties of onvoldoende behandelwens afvallen voor vervolgbehandeling. In totaal komen er dus ongeveer 1070 patiënten in aanmerking voor vervolgbehandeling na therapiefalen in eerste of tweedelij.

Aangezien de behandelingschema's van multipel myeloom sterk aan verandering onderhevig zijn ontbreken betrouwbare cijfers met betrekking tot het aantal patiënten wat jaarlijks voor behandeling met bortezomib en/of lenalidomide in aanmerking komt. Het op schattingen van de HOVON gebaseerde patiëntenaantal bedraagt circa 1070. Op basis van de schatting van beide fabrikanten bedraagt het totaal aantal patiënten maximaal circa 750. In deze kostenconsequentieraming wordt de schatting van de fabrikant als minimum aangehouden en het aantal van 1070 als maximale schatting,

### *Kosten en duur van behandeling*

Bij lenalidomide is de aanvangsdosis 25 mg/dag gedurende de eerste drie weken van een vierwekelijkse cyclus. Afhankelijk van het bloedbeeld en het klinisch resultaat wordt bij volgende cycli wordt dezelfde of een lagere dagdosis (15, 10 of 5 mg) gebruikt. Dexamethason (40 mg) wordt gegeven op dag 1-4, 9-12 en 17-20 van de eerste vier cycli. Bij verdere cycli beperkt het gebruik van dexamethason zich tot de eerste vier dagen van iedere cyclus. Gezien de zeer beperkte bijdrage van dexamethason aan de totale kosten van de behandeling zijn de kosten van dexamethason verder buiten beschouwing gelaten.

Lenalidomide kost € 6.454 per 21 tabletten van 25 mg, voldoende voor één vierweekse kuur. Behandeling met lagere doseringen is enigszins goedkoper. De totale kosten van één kuur bedragen € 6.841,-

De behandeling met bortezomib bestaat uit 1,3 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak twee keer per week gedurende twee weken (toediening op dag 1, 4, 8 en 11), gevolgd door een 10-daagse rustperiode (dag 12-21). Deze periode van drie weken geldt als één behandelingscyclus. Per dosis bortezomib is één flacon bortezomib nodig. De apotheekinkoopprijs van bortezomib bedraagt € 1,143 per flacon. Een kuur met bortezomib kost € 4.846,- (Incl. receptregelvergoeding, clawback en BTW). De kosten van toediening in het ziekenhuis bedragen volgens de fabrikant circa € 220,- per toediening. Per kuur bedragen de toedieningskosten in totaal € 880,-. De totale kosten van één kuur bortezomib bedragen hiermee € 5.726,-. De fabrikant geeft aan zelf de extramurale toedieningskosten te zullen dragen. Hoe deze regeling er uit ziet en op welke wijze de fabrikant zich hieraan heeft gecommitteerd en voor welke termijn is echter niet duidelijk, hiermee is verder dan ook geen rekening gehouden.

Naar schatting van de fabrikant van lenalidomide worden patiënten uiteindelijk gemiddeld gedurende 36,4 weken met lenalidomide behandeld. Deze schatting is gebaseerd op Amerikaanse gebruikscijfers. Volgens de fabrikant van bortezomib bedraagt de gemiddelde behandelduur met lenalidomide 48,3 weken. In deze KCR wordt uitgegaan van de een minimale gemiddelde duur van de behandeling op basis van de Amerikaanse gebruikscijfers van 36 weken (9 kuren) en een maximale gemiddelde behandelduur van 54 weken (13,5 kuren), overeenkomend met de gemiddelde "duration of exposure" in de MM-009 en MM-010 studies.

Naar schatting van de fabrikant van bortezomib bestaat de gemiddelde behandeling met bortezomib uit vijf kuren. Dit is gebaseerd op de studie van Richardson en komt volgens de fabrikant overeen met het gemiddelde gebruik per patiënt zoals dat nu in Nederland plaatsvindt. In de studie van Richardson valt echter af te leiden dat in de APEX-trial gemiddeld 22 doses bortezomib werden toegediend in een totaal van 5,5 kuur. Volgens de fabrikant van lenalidomide bestaat de gemiddelde behandeling met bortezomib uit zes kuren. Dit is echter gebaseerd op een

schatting van het CVZ uit 2005, in deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een gemiddelde van vijf en een halve kuur per patiënt, oftewel 22 doses.

Bortezomib is ook opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen. Naar verwachting van de fabrikant zal circa 60% van de giften buiten het ziekenhuis worden gegeven. Het is niet bekend waarop deze schatting is gebaseerd. Naar verwachting van de CFH zou dit percentage ook hoger kunnen zijn aangezien intramuraal gebruik, ondanks de plaatsing op de beleidsregel dure geneesmiddelen, voor 20% drukt op het budget van het ziekenhuis. Daarom wordt in deze kostenconsequentieraming aangenomen dat alleen de eerste kuur in het ziekenhuis wordt gegeven en de 4,5 vervolgcuren als thuisbehandeling.

### 3. Kostenconsequentieraming

In totaal komen er jaarlijks tussen de 750 en 1070 patiënten in aanmerking voor behandeling met bortezomib of lenalidomide. Aangezien het waarschijnlijk is dat een groot deel patiënten die niet (meer) op behandeling met bortezomib reageren met lenalidomide behandeld zullen worden en vice versa kan grosso modo worden aangenomen dat het aantal patiënten wat met beide middelen behandeld zal worden gelijk is. Uiteraard zal de werkelijkheid op een aantal punten afwijken van de hier geschetste theoretische behandelingschema's. Er zal een deel van de patiënten na tweedelijns behandeling geen derdelijns behandeling ontvangen of een derdelijnsbehandeling anders dan bortezomib of lenalidomide vanwege comorbiditeit. Gegeven de snelle ontwikkelingen en beperkingen in kennis over beide behandelingen kan als benadering van de kostenconsequenties het uitgangspunt van gelijke patiëntenaantallen echter goed gebruikt worden. In de kostenconsequentieraming is geen rekening gehouden met een geleidelijke toename in gebruik aangezien beide middelen al in de richtlijn van de beroepsgroep zijn opgenomen en het niet waarschijnlijk is dat artsen patiënten therapie zullen onthouden.

In onderstaande tabel staan de resultaten van doorrekening van bovenstaande uitgangspunten voor bortezomib weergegeven.

Maat	Bortezomib	
	Minimaal	Maximaal
Aantal patiënten	375	535
Kosten per behandeling per patiënt:		
Geneesmiddelkosten intramuraal	€ 4.846	
Geneesmiddelkosten extramuraal	€ 21.805	
Toedieningskosten	€ 4.840	
Totale kosten per patiënt	€ 31.491	
Totale kosten		
Geneesmiddelkosten intramuraal	€ 1.817.000	€ 2.592.000
Geneesmiddelkosten extramuraal	€ 8.177.000	€ 11.666.000
Toedieningskosten	€ 1.815.000	€ 2.590.000
Totaal generaal	€ 11.809.000	€ 16.848.000

Opname van bortezomib in het geneesmiddelvegoedingsysteem gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal 8,2 miljoen euro per jaar en maximaal 11,7 miljoen euro op jaarbasis. Daarnaast worden ook kosten gemaakt voor toediening en zal een gedeelte van de kuren intramuraal worden gegeven.

Voor lenalidomide resulteert doorrekening van bovenstaande uitgangspunten in de volgende kostenconsequenties.

Maat	Lenalidomide	
	Minimaal	Maximaal
Aantal patiënten	375	535
Totale kosten per patiënt	€ 61.570,-	€ 92.350
Totale kosten	€ 23.100.000,-	€ 49.400.000,-

Opname van lenalidomide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal circa 23 miljoen euro per jaar en maximaal circa 49 miljoen euro op jaarbasis. Opname van lenalidomide én bortezomib in het geneesmiddelenvergoedingssysteem resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget van minimaal circa 31 miljoen en maximaal circa 61 miljoen euro op jaarbasis. De hier gepresenteerde kostenconsequentieraming kent een grote onzekerheidsmarge aangezien de behandeling van het multipel myeloom volop in ontwikkeling is en betrouwbare gegevens over welke patiënten precies in aanmerking komen, gemiddelde behandelduren in de praktijk en doseringen nog ontbreken. Als schatting van de orde van grootte van de budgettaire consequenties van opname van lenalidomide en bortezomib is bovenstaande raming echter zeker bruikbaar. Hierbij dient wel te worden gerealiseerd dat in deze raming geen rekening is gehouden met een geleidelijke toename in gebruik maar dat uitgegaan wordt van de situatie dat alle in aanmerking komende patiënten ook daadwerkelijk behandeld zullen worden. In de praktijk zullen de kosten gedurende het eerste jaar of eerste twee jaar daardoor wat lager liggen dan hier gerapporteerd.

#### 4. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport bortezomib (Velcade®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
2. Farmacotherapeutisch rapport lenalidomide (Revlimid®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
3. Myeloomwerkgroep HOVON. De moderne behandeling met het multipel myeloom: een richtlijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. Ned Tijdsch Geneesk 2005;149; 808-813
4. Website Kennisnetwerk integrale kankercentra ([www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)) 22-08-2007