

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

Uw brief van
6 juli 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P 2784154

Datum
22 oktober 2007

Ons kenmerk
PAK/27066943

Behandeld door
H.J. Gerritsen, apotheker, MPH

Doorkiesnummer
(020) 797 85 69

Onderwerp
Beoordeling lenalidomide (Revlimid®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 6 juli 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht het geneesmiddel lenalidomide (Revlimid®) te beoordelen. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling van lenalidomide afgerond. Deze beoordeling treft u aan in het CFH-rapport 07/29 lenalidomide (Revlimid®), dat als bijlage is toegevoegd.

De beoordeling van lenalidomide hangt samen met die van bortezomib (Velcade®) 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 bortezomib.

Advies CVZ

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

Achtergrond

Lenalidomide 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 in combinatie met dexamethason van multipel myeloom bij patiënten die minstens één eerdere behandeling hebben gehad.

Lenalidomide is in de handel als capsules voor oraal gebruik met 5, 10, 15 en 25 mg van het geneesmiddel. De aanvangsdosis is 25 mg/dag gedurende de eerste 3 weken van een vierwekelijkse cyclus. In volgende cycli wordt dezelfde of een lagere dosis (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 wordt dexamethason alleen gegeven in de eerste vier dagen van iedere cyclus.

Uitkomsten CFH-beoordeling

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

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is lenalidomide vergeleken met de combinatie thalidomide/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 lenalidomide 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 bortezomib (Velcade®) dat voor dezelfde indicatie wordt gebruikt. Ook dit geneesmiddel heeft 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 lenalidomide/dexamethason en bortezomib verschilt weinig.

De behandeling met lenalidomide/dexamethason veroorzaakt vaak ernstige hematologische bijwerkingen. Het gebruik van de combinatie leidt tot een toename van trombo-embolische aandoeningen en kan ook leiden tot het verergeren of ontstaan van hartritmestoornissen en andere hartklachten.

De CFH heeft voor dit geneesmiddel geen farmaco-economische analyse uitgevoerd omdat u de fabrikant hiervoor vrijstelling heeft verleend.

De kosten per behandeling bedragen € 61.570 tot € 92.350 per patiënt. Opname van lenalidomide in het GVS leidt tot meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal circa 23 miljoen euro en maximaal circa 49 miljoen euro op jaarbasis. In de kostenconsequentieraming is er van uitgegaan dat het aantal behandelingen met lenalidomide en bortezomib 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 Celgene hebben schriftelijke reacties toegezonden. De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties heeft laten weten geen opmerkingen te hebben. Drie van de vier geconsulteerde partijen kunnen zich geheel of grotendeels vinden in het advies. Celgene heeft enkele kritische kanttekeningen. 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 lenalidomide 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.

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

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 lenalidomide en

bortezomib in aanmerking komen voor de tweede- en derdelijnsbehandeling van het multipel myeloom.

De kosten van de combinatie lenalidomide/dexamethason zijn aanzienlijk hoger dan die van bortezomib, 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. De combinatie lenalidomide/dexamethason komt in aanmerking als bortezomib niet of niet langer toepasbaar is.

Gezien de aanzienlijke meerkosten die de opname van lenalidomide in het pakket met zich meebrengt, het advies om lenalidomide te reserveren voor de tweede- en derdelijnsbehandeling en het advies om als tweedelijnsbehandeling bij voorkeur bortezomib toe te passen vindt het CVZ het gewenst om aan de vergoeding van lenalidomide voorwaarden te verbinden. Op die wijze is het mogelijk de vergoeding van lenalidomide te beperken tot de toepassing als tweede- en derdelijnsbehandeling van de verzekerden bij wie een behandeling met bortezomib medisch niet of niet langer toepasbaar is.

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

Lenalidomide

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 en bij wie een behandeling met bortezomib medisch niet of niet langer toepasbaar is.

Hoogachtend,

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

Rapport

CFH-rapport 07/29 lenalidomide (Revlimid®)

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

27054444

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	lenalidomide (Revlimid®)
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
3	2.b.	Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.1.	Therapeutische waardebeoordeling lenalidomide
4	2.b.2.	Conclusie therapeutische waarde
5	2.c.	Onderbouwing doelmatigheid
5	2.d.	Kostenconsequentieraming
5	3.	Conclusie

1. Inleiding

In de brief van 6 juli 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over lenalidomide (Revlimid®). Lenalidomide heeft de status van weesgeneesmiddel.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. lenalidomide (Revlimid®)

Samenstelling	Lenalidomide, capsules 5, 10, 15 en 25 mg voor oraal gebruik.
Geregistreerde indicatie	In vaste combinatie met dexamethason is lenalidomide geregistreerd voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die eerder minimaal één andere behandeling hebben gehad.
	<i>2.a.1. Voorstel fabrikant</i> De fabrikant stelt voor om lenalidomide te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.
	<i>2.a.2. Beoordeling opname in het GVS</i> 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 bortezomib (Velcade®) dat eveneens geregistreerd is voor de behandeling van gevorderd multipel myeloom, is de aanvraag tot opname in het GVS in behandeling.
Gelijksoortig indicatiegebied	<i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i> 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 lenalidomide is overeenkomstig met dat van bortezomib. <u>Conclusie:</u> het indicatiegebied van lenalidomide en bortezomib is gelijksoortig.
Gelijke toedieningsweg	Lenalidomide is bestemd voor oraal gebruik. Bortezomib wordt als bolus toegediend via een perifere of centrale intraveneuze katheter. <u>Conclusie:</u> de toedieningsweg van lenalidomide en bortezomib is niet gelijk.
Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	Lenalidomide en bortezomib zijn alleen bestemd voor toediening aan volwassen patiënten. <u>Conclusie:</u> lenalidomide en bortezomib zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.
Klinische 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 de combinatie lenalidomide/dexamethason of met bortezomib kunnen worden behandeld.

De voornaamste, 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

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

Conclusie: tussen lenalidomide en bortezomib bestaan 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 lenalidomide niet onderling vervangbaar met bortezomib.

2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Lenalidomide 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 lenalidomide 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 van lenalidomide (Revlimid®) bij de indicatie recidiverend en/of refractair multipel myeloom.

2.b. Therapeutische waardebepaling

Bij het voor de beoordeling bepalende klinische onderzoek is de combinatie lenalidomide/dexamethason 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 de combinatie lenalidomide/dexamethason vergeleken met bortezomib.

2.b.1. Therapeutische waardebepaling lenalidomide

Ten opzichte van de behandeling met dexamethason leidt een behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason tot een verdrievoudiging van het responspercentage (60 vs 20%) waarbij in vergelijking met eerder geïntroduceerde behandelingen vooral het aantal patiënten met een complete respons hoog is. De mediane tijd tot progressie en de progressievrije overleving worden met ruim zes maanden verlengd. De algehele overleving wordt met ongeveer 10 maanden verlengd.

Op basis van een indirecte vergelijking is het aanvankelijke behandelresultaat van de combinatie lenalidomide/dexamethason beter dan dat van bortezomib. 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. Evenals bij thalidomide leidt het gebruik van de combinatie tot een toename van trombo-embolische aandoeningen. Het gebruik van de combinatie kan leiden tot het verergeren of ontstaan van hartritmestoornissen en andere hartklachten. In vergelijking met thalidomide leidt het gebruik van lenalidomide nauwelijks tot sufheid. Perifere neuropathie komt eveneens weinig voor. De combinatie lenalidomide/dexamethason wordt oraal toegediend. Lenalidomide wordt onveranderd uitgescheiden met de urine.

Op grond van het bijwerkingenprofiel is de combinatie lenalidomide/dexamethason de meest geschikte behandeling voor patiënten met een perifere neuropathie of met risicofactoren daarvoor. Patiënten met een trombo-embolische aandoening of met risicofactoren daarvoor, met een hartritmestoornis of patiënten die niet afdoende met antitrombotica kunnen worden behandeld dienen daarentegen zo mogelijk met bortezomib te worden behandeld.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom heeft de combinatie lenalidomide/dexamethason 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, het ontbreken van perifere neurotoxiciteit en het niet optreden

van sufheid een therapeutische meerwaarde.

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

2.c. Onderbouwing doelmatigheid

De fabrikant van lenalidomide heeft ontheffing gekregen voor het indienen van een farmaco-economische evaluatie.

2.d. Kostenconsequentieraming

Opname van lenalidomide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget van minimaal circa 23 miljoen en maximaal 49 miljoen euro op jaarbasis.

De hier gepresenteerde kostenconsequentieraming kent een vrij grote onzekerheidsmarge aangezien de behandeling van het multipel myeloom volop in ontwikkeling is en betrouwbare gegevens over welke patiënten precies voor een bepaalde behandeling in aanmerking komen, gemiddelde behandelduren in de praktijk en doseringen nog ontbreken.

3. Conclusie

Lenalidomide is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Het middel kan daarom niet op bijlage 1A worden opgenomen zodat plaatsing op bijlage 1B in aanmerking komt.

Lenalidomide/dexamethason heeft ten opzichte van de combinatie thalidomide en dexamethason een therapeutische meerwaarde. Lenalidomide/dexamethason heeft eveneens een therapeutische meerwaarde bij patiënten bij wie als gevolg van comorbiditeit een behandeling met bortezomib niet is aangewezen.

Opname van lenalidomide in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport lenalidomide (Revlimid®) bij de indicatie recidiverend en/of refractair multipel myeloom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel lenalidomide (Revlimid®). Lenalidomide wordt gebruikt in vaste combinatie met dexamethason. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is deze combinatie vergeleken met dexamethason, de combinatie thalidomide/dexamethason en bortezomib (Velcade®).

Ten opzichte van pulstherapie met dexamethason leidt een behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason tot een verdrievoudiging van het responspercentage (60 vs 20%). In vergelijking met eerder geïntroduceerde behandelingen is vooral het aantal patiënten met een complete respons hoog. De mediane tijd tot progressie en de progressievrije overleving worden met ruim zes maanden verlengd. De algehele overleving wordt met ongeveer 10 maanden verlengd.

De voornaamste, vaak ernstige bijwerkingen van de combinatie lenalidomide/dexamethason zijn hematologisch van aard. Evenals bij thalidomide leidt het gebruik van deze combinatie tot een toename van trombo-embolische aandoeningen. Het gebruik van de combinatie kan ook leiden tot het verergeren of ontstaan van hartritme stoornissen en andere hartklachten. In vergelijking met thalidomide leidt het gebruik van lenalidomide nauwelijks tot sufheid. Perifere neuropathie komt eveneens weinig voor. De combinatie lenalidomide/dexamethason wordt oraal toegediend. Lenalidomide wordt onveranderd uitgescheiden met de urine.

De combinatie lenalidomide/dexamethason heeft bij indirecte vergelijking een hoger responspercentage (60 vs 43%) en een langere mediane tijd tot progressie (11,2 vs 6,2 maanden) dan bortezomib. Voor beide behandelingen is de duur van de algehele overleving, ongeveer 30 maanden, echter weinig verschillend. Op grond van het bijwerkingenprofiel is de combinatie lenalidomide/dexamethason vooral geschikt voor patiënten met een perifere neuropathie of met risicofactoren daarvoor. Patiënten met een trombo-embolische aandoening of met risicofactoren daarvoor, of die niet afdoende met antitrombotica kunnen worden behandeld dienen daarentegen bij voorkeur met bortezomib te worden behandeld. Dit geldt ook voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Anderzijds lijken patiënten met een sterk verminderde leverfunctie beter met de combinatie lenalidomide/dexamethason te kunnen worden behandeld. Door de verwantschap met het sterk teratogene thalidomide mag lenalidomide niet worden gebruikt bij patiënten die zwanger kunnen worden.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom heeft de combinatie lenalidomide/dexamethason op basis van indirecte vergelijking ten opzichte van de behandeling met de combinatie thalidomide/dexamethason door het relatief grote aantal patiënten met een complete respons, het ontbreken van perifere neurotoxiciteit en het niet optreden van sufheid een therapeutische meerwaarde.

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

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Lenalidomide
<i>Samenstelling</i>	Lenalidomide, capsules 5, 10, 15 en 25 mg voor oraal gebruik.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	In combinatie met dexamethason wordt lenalidomide gebruikt voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die eerder minimaal één andere behandeling hebben gehad.

Dosering	De aanvangsdosis is 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.
Werkingsmechanisme	Het werkingsmechanisme van lenalidomide is niet bekend. De stof heeft zowel een anti-neoplastische, anti-angiogene, pro-erytropoëtische als immunomodulerende werking.
Bijzonderheden	De Europese Commissie heeft lenalidomide in 2003 de status van weesgeneesmiddel toegekend. In 2007 is de stof als zodanig geregistreerd.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

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. 1998¹; Kyle & Raykumar 2004²; Sirohi & Powles 2004³; Durie et al. 2006⁴).

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 zich neurologische complicaties en hyperviscositeit 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^{2,3} (Myeloomwerkgroep HOVON 2005⁵).

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 leeftijd¹⁻⁵. Door de introductie van middelen als thalidomide (niet geregistreerd, EU/COMP-weesgeneesmiddel sinds 2001), bortezomib en lenalidomide is de therapie van multipel myeloom stadium II/III in korte tijd sterk veranderd^{2,3,5} (Richardson et al. 2007⁶). In de eerste lijn worden jongere patiënten in plaats van met de combinatie vincristine, doxorubicine en dexamethason (VAD) nu vooral 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 (> 65 jr.) wordt thalidomide gecombineerd met melfalan en prednison (Palumbo et al. 2006⁷; Myeloomwerkgroep HOVON 2007⁸). Botproblemen worden (preventief) behandeld met bisfosfonaten^{2,3,5}.

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 de combinatie lenalidomide/dexamethason. 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^{2,3,5,6,8}.

Lenalidomide is afgeleid van thalidomide. Van beide stoffen is het werkingsmechanisme nog niet opgehelderd. Beide middelen hebben echter overeenkomstige anti-neoplastische, anti-angiogene, pro-erythropoëtische en immunomodulerende eigenschappen. Lenalidomide wordt hoofdzakelijk in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine^{2,3,6} (EPAR lenalidomide 2007⁹).

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Tot voor kort bestond de tweedelijnsbehandeling van recidiverend en/of refractair multipel myeloom 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 worden behandeld met alleen dexamethason of prednison en cyclofosfamide⁵.

De HOVON-richtlijn is kortgeleden gewijzigd⁸. 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 (tot progressie), beide al of niet in combinatie met dexamethason. Er is hierbij geen voorkeur voor één van beide mogelijkheden. 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'^{5,8}.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde dient de combinatie lenalidomide/dexamethason te worden vergeleken met de oude standaardbehandeling, de combinatie thalidomide/dexamethason. In klinische onderzoeken is de combinatie lenalidomide/dexamethason vergeleken met de pulsbehandeling met dexamethason in hoge dosering die voorafgaand aan de introductie van thalidomide in de tweede en derde lijn werd gebruikt^{2,3,5,8}. Door de indicatiestelling van de combinatie lenalidomide/dexamethason¹⁰ en bortezomib¹¹ en de actuele plaats van deze middelen in de therapie⁸ dient de combinatie lenalidomide/dexamethason ook te worden vergeleken met bortezomib.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie van lenalidomide is gebruik gemaakt van de 1B-tekst¹⁰, het EPAR⁹ en van aanvullende onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 juli 2007 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): lenalidomide, bortezomib, thalidomide, dexamethason en multiple myeloma. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op^{3,6,7,19,20}.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van lenalidomide 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 (mate van respons, uitgedrukt 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 plasmacytomen in de weke delen verdwenen¹. Ingeval van een bijna complete respons (niet-EBMT¹/IMWG⁴ 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 urine¹. Behalve het optreden van botbreuken, de groei van een plasmacytoma 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^{1,4}. De tijd tot het optreden van progressie en de progressievrije overleving worden beschouwd als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De algehele overleving is hiervoor de definitieve maat. In voorkomende gevallen kunnen echter de tijd tot progressie en de progressievrije overleving als surrogaatparameters voor de algehele overleving worden gebruikt⁴ (CHMP/EWP richtlijn 2006¹²).

4.a. Werkzaamheid

In eerste instantie is lenalidomide als monotherapie (30 mg/dag) onderzocht bij patiënten met recidief of refractair multipel myeloom⁹ (Richardson et al. 2006¹³). In een fase II onderzoek (N=102) werd bij 25% van de patiënten tenminste een partiële respons waargenomen. Bij 33% van de patiënten die aanvankelijk niet op de behandeling met lenalidomide reageerden kwam het na combinatie van lenalidomide met een gepulseerde dexamethasonbehandeling echter alsnog tot een partiële respons¹³. Voor alle patiënten werd een mediane progressievrije overleving van 4,6 maanden bepaald; de duur van de algehele overleving was 27 maanden¹³. Door dit resultaat is lenalidomide in vaste combinatie met dexamethason verder onderzocht op fase III niveau⁹.

In twee overeenkomstige, gerandomiseerde, open onderzoeken bij respectievelijk 353 (MM-009; US/Canada; Weber et al. 2007¹⁴) en 351 (MM-010; Australië/Europa; Dimopoulos et al. 2007¹⁵) patiënten met een overwegend redelijk tot goede conditie (ECOG Performance Score 0 of 1) en een mediane leeftijd van 64 jaar ($\pm 45\%$ ouder dan 65 jr.) met recidiverend multipel myeloom (DS stadium II [30%] of III [60%]) zijn de werkzaamheid en effectiviteit van lenalidomide (25 mg/dag PO, iedere cyclus vanaf dag 1 tm 21 en placebo op dag 22-28) in combinatie met dexamethason vergeleken met die van een behandeling met placebo/dexamethason. Dexamethason werd hierbij toegediend als pulstherapie (40 mg/dag PO op dag 1 tm 4, 9 tm 12 en 17 tm 20 van een 28-daagse cyclus gedurende de eerste 4 maanden en daaropvolgende maanden alleen op dag 1 tm 4 van de cyclus)⁹.

In beide onderzoeken was ongeveer 20% van de patiënten één keer en circa 80% twee keer eerder behandeld zonder dat resistentie tegen dexamethason was opgetreden. In MM-009 was bijna 45% van de patiënten eerder met thalidomide behandeld en iets meer dan 10% met bortezomib; 62% had eerder een stamceltransplantatie ondergaan. Bij MM-010 lagen deze percentages op respectievelijk 35%, 4% en 55%. Het primaire onderzoekseindpunt was de tijd tot progressie waarbij de ziekte-toestand werd beoordeeld volgens de EBMT criteria¹. De belangrijkste secundaire eindpunten waren de algehele overleving gedurende het eerste jaar van de behandeling, het responspercentage, de tijd tot het ontstaan van een skeletgerelateerde bijwerking en de tijd tot verslechtering van de ECOG Performance Status⁹. Het EPAR en de publicaties beschrijven de resultaten van voorlopige analyses over een onderzoeksperiode van iets meer dan twee jaar. Naar verwachting komen definitieve onderzoeksresultaten pas in 2008 beschikbaar⁹.

De mediane duur van de behandeling met lenalidomide/dexamethason bedroeg 6,7 maanden. De duur van de behandeling met dexamethason was 5,2 maanden (gepoolde data MM-009 en MM-010)⁹. In MM-009 staakten als gevolg van bijwerkingen 18,6% (N=33) van de met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten voortijdig de behandeling; voor met dexamethason behandelde patiënten bedroeg dit percentage 11,4% (N=20). Door progressie van de ziekte stopten respectievelijk 32,8% (N=58) en 70,5% (N=124) van de patiënten voortijdig. In MM-010 waren deze percentages respectievelijk 10,2% (N=18) en 6,9% (N=12), 38,1% (N=67) en 69,7% (N=122)⁹.

Het responspercentage voor de combinatie lenalidomide/dexamethason lag iets boven de 60% (tabel 1). Voor de behandeling met dexamethason bedroeg het responspercentage 20-24%. Bij 15% van de met de combinatie behandelde patiënten kwam het tot een complete respons tegen slechts twee procent van de met alleen dexamethason behandelde patiënten⁹. Ten opzichte van de behandeling met dexamethason wordt het aantal patiënten bij wie de ziekte-toestand niet verbetert of bij wie ondanks behandeling progressie optreedt meer dan gehalveerd. In alle subgroepen was de combinatie aanzienlijk werkzamer dan alleen dexamethason in het bijzonder bij patiënten die één vorige behandeling hadden ondergaan, patiënten met een lagere β_2 -microglobulinespiegel ($\leq 2,5$ mg/l) en patiënten die niet eerder met thalidomide waren behandeld^{9,14,15}.

Tabel 1. Werkzaamheid en effectiviteit van lenalidomide/dexamethason en dexamethason bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom (EPAR lenalidomide⁹; Weber et al.2007¹⁴; Dimopoulos et al. 2007¹⁵).

	Lenalidomide/dexamethason		Placebo/dexamethason		P waarde	
	MM-009	MM-010	MM-009	MM-010	MM-009	MM-010
Aantal geëvalueerde patiënten (tenminste 1 behandeling)(basis: ITT)	177	176	176	175		
Responspercentage (%) (ORR=CR+RR+PR) ^a	61,0	60,2	19,9	24,0	P < 0,001	P < 0,001
CR ^a	14,1	15,9	0,6	3,4	P < 0,001	P < 0,001
BCR	10,2	8,5	1,1	1,7		
PR	36,7	35,2	18,2	18,9		
Onveranderd	30,5	30,1	58,0	55,4		
Progressie	2,8	1,7	14,2	14,3		
Niet beoordeeld	5,6	8,0	8,0	6,3		
Mediane tijd tot progressie (TTP - maanden)	11,1	11,3	4,7	4,7	P < 0,001	P < 0,001
Algehele overleving (OS - maanden)	29,6 ^b	MNB	20,2	20,6	P < 0,001	P = 0,03

Afkortingen: ORR: overall response; CR: complete respons; BNR: bijna complete respons; MNB: mediaan niet bereikt; PR: partiële respons; TTP: time to progression; OS: overall survival.

^a gepoolde analyse: ORR: 60,6 vs 21,9%; CR 15,0 vs 2,0%⁹.

^b mediane vervolgduur: lenalidomide/dexamethason en dexamethason: 26,2 maanden^{14,15}; bortezomib en dexamethason: 22 maanden¹⁷.

Conclusie: de combinatie lenalidomide/dexamethason is aanmerkelijk werkzaam dan de pulsbehandeling met dexamethason.

4.b. Effectiviteit

Na een eerste interim-analyse werd de randomisatie van de beide onderzoeken voortijdig opgeheven en zijn in totaal 170 van de 350 (48,6%) met placebo en dexamethason behandelde patiënten omgezet naar een behandeling met lenalidomide en dexamethason. Op dit meetpunt was bij de meeste (ca. 75%) van de met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten nog geen progressie opgetreden (placebo ca. 50%)⁹.

Voor met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten bedroeg de mediane tijd tot progressie respectievelijk 11,1 en 11,5 maanden, voor alleen met dexamethason behandelde patiënten in beide onderzoeken 4,7 maanden (P < 0,001)(tabel 1)^{14,15}. In alle subgroepen was de duur van het behandeldeffect voor de combinatie lenalidomide/dexamethason aanmerkelijk langer dan die voor dexamethason^{9,14,15}. In het algemeen hield het behandeldeffect het langst aan bij patiënten die één keer eerder waren behandeld, bij wie de β 2-microglobulinespiegel laag (< 2,5 mg/l) was en/of die niet eerder met thalidomide waren behandeld^{9,14,15}.

Uit de samengevoegde resultaten van de beide onderzoeken werd voor de combinatie lenalidomide/dexamethason een mediane progressievrije overleving van 10,5 maand (95% BI: 8,2-13,0) berekend. Voor dexamethason bedroeg deze 4,5 maand (95% BI: 4,0-4,5). Op dezelfde basis was na één jaar 82% van de met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten nog in leven tegen 75% van de met placebo/dexamethason behandelde patiënten. Uit de gepoolde analyse van alle patiënten (inclusief de na het opheffen van de randomisatie omgezette patiënten) bleek dat de behandeling met lenalidomide/dexamethason in een duidelijk overlevingsvoordeel resulteerde (HR: 0,75; 95% BI:0,59-0,95)⁹. Bij een vervolgduur van 26,2 maanden bedroeg in onderzoek MM-009 de algehele overleving 29,6 maanden, in onderzoek MM-010 werd de mediaan niet bereikt. De algehele overleving voor met dexamethason behandelde patiënten bedroeg respectievelijk 20,2 en 20,6 maanden (P < 0,001)^{14,15}(tabel 1).

Conclusie: bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom was lenalidomide in combinatie met dexamethason na één tot drie voorgaande behandelingen aanmerkelijk effectiever dan dexamethason pulstherapie. De progressievrije overleving nam daarbij met zes maanden toe en de algehele overleving met ongeveer 10 maanden. De grotere effectiviteit van de combinatie was niet afhankelijk de ernst van de ziekte, het aantal voorgaande behandelingen en de daarbij gebruikte middelen.

Vergelijking met thalidomide/dexamethason

Thalidomide (100-400 mg/dag) wordt nu bijna 10 jaar gebruikt voor de behandeling van patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom^{2,3,6}. Combinatie met dexamethason en cyclofosfamide versterkt het effect van thalidomide waarbij responspercentages worden bereikt die variëren van 50 tot 70%. Desondanks is het percentage patiënten met een complete respons doorgaans gering^{2,3,6}. Doordat vergelijkende fase III onderzoeken ontbreken en het aantal publicaties beperkt is, is niet duidelijk hoe effectief de behandeling met de combinatie thalidomide/dexamethason is. In één onderzoek wordt een mediane progressievrije overleving van 17 maanden genoemd voor patiënten met één recidive en 11 maanden voor patiënten met meer dan één recidive⁶. Op basis van de beschikbare gegevens is het lastig een vergelijking te maken tussen de combinatie lenalidomide/dexamethason en de combinatie thalidomide/dexamethason. Van de eerstgenoemde combinatie is de kwaliteit van de respons, vooral door het aandeel van de complete respons, duidelijk beter dan die van de laatstgenoemde combinatie. De beide combinaties zijn werkzamer dan de pulsbehandeling met dexamethason^{6,9}.

Vergelijking met bortezomib

Tabel 2 Werkzaamheid en effectiviteit van lenalidomide/dexamethason, bortezomib/(dexamethason) en (placebo)/dexamethason bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom (Weber et al. 2007¹⁴; Dimopoulos et al. 2007¹⁵; Richardson et al. 2005¹⁶,2007b¹⁷).

Behandeling & onderzoek	Lenalidomide/ Dexamethason		Bortezomib ^a	(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 ^e 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	28,9	27,4	mediaan 3,6
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 ^c		3,7 (5,5 cycli) ^b	5	5	--
Aantal voor respons geëvalueerde patiënten (na tenminste 1 behandeling)	177	176	315	176	175	312
Responspercentage (ORR= CR+BCR+PR)	60,6		43,0	21,9		18,0
CR	15,0		9,0	1,6		< 1,0
Mediane tijd tot progressie (maanden) ^a	11,1	11,3	6,2	4,7	4,7	3,5
Mediane overleving (duur-maanden)	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;

^a 1,3 mg/m³ lichaamsoppervlak als iv-bolus op dag 1,4,8 en 11 gedurende 8 cycli van 3 weken.

^b gemiddelde.

^c mediane vervolgduur: lenalidomide/dexamethason en dexamethason: 26,2 maanden^{14,15}; bortezomib en dexamethason: 22 maanden¹⁷.

De werkzaamheid en effectiviteit van bortezomib is onderzocht in een fase III onderzoek waarvan de opzet vergelijkbaar is met die van de met lenalidomide uitgevoerde onderzoeken van de onderzoeken met de combinatie lenalidomide/dexamethason en bortezomib zijn samengevat in tabel 2. Onder andere door de verschillende lengte van de cycli (4 vs 3 weken) was in beide onderzoeken de pulsbehandeling met dexamethason (40 mg/dag) licht verschillend (cyclusduur:

28 [L] vs 35 dagen [B]; behandelduur: tot progressie vs maximaal 280 dagen)^{9,14,15}. Ondanks enige verschillen zijn de patiënten van de beide onderzoeken in voldoende mate vergelijkbaar^{9,14,15} (tabel 2). Het gegeven dat aan de lenalidomideonderzoeken patiënten deelnamen die al eerder met bortezomib waren behandeld lijkt door het relatief geringe aantal het resultaat van de vergelijking niet te beïnvloeden⁹.

Zoals ook het geval is voor de verwante combinatie thalidomide/dexamethason, is bij behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason het responspercentage aanmerkelijk hoger dan bij behandeling met bortezomib (tabel 2). Ook het percentage patiënten met een complete respons is hoger. De duur van mediane tijd tot progressie bij met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten is vijf maanden langer dan bij met bortezomib behandelde patiënten. Deze verschillen werken echter niet door in 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 bij meervoudig behandelde patiënten en patiënten met een meer gevorderde ziekte^{9,4,15-18}. Dit geldt ook voor niet eerder met thalidomide behandelde patiënten. Het effect van de behandeling met alleen dexamethason is in beide onderzoeken in redelijke mate overeenkomstig.

Eindconclusie: ten opzichte van de behandeling met dexamethason leidt een behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason tot een verdrievoudiging van het responspercentage (60 vs 20%). In vergelijking met eerder geïntroduceerde behandelingen is vooral het aantal patiënten met een complete respons hoog. De mediane tijd tot progressie en de progressievrije overleving worden beide met ruim zes maanden verlengd. De algehele overleving wordt met bijna 10 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 de combinatie lenalidomide/dexamethason of bortezomib.

Bij indirecte vergelijking heeft de combinatie lenalidomide/dexamethason een aanmerkelijk hoger responspercentage (60 vs 43%) en een 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 voornamelijk echter weinig verschillend.

4.c. Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen als gevolg van de behandeling met lenalidomide/dexamethason werden waargenomen bij ongeveer 60% van de patiënten (alleen dexamethason ca. 45%). Voor 10-20% van hen waren deze aanleiding het gebruik van lenalidomide/dexamethason te staken⁹. In vergelijking met alleen dexamethason werden door de combinatie lenalidomide/dexamethason vaker, ernstige bijwerkingen als anemie, neutropenie en trombocytopenie veroorzaakt^{2,3,6,9,10}. Deze hematologische bijwerkingen waren de voornaamste reden voor het verlagen van de dosis lenalidomide of het staken van de behandeling. Andere veelvoorkomende ernstige bijwerkingen zijn obstipatie, infecties van de longen en de luchtwegen, een sterke gewichtsafname, hypokaliëmie en hypocalciëmie, spierkramp, beven, huiduitslag en het optreden van diep veneuze trombose^{2,3,6,9,10}. Bij patiënten met een hartaandoening (in het bijzonder een hartritmestoornis) kan de behandeling met lenalidomide/dexamethason deze doen verergeren^{9,10}.

Door het toevoegen van lenalidomide aan de behandeling met dexamethason verdubbelde het aantal trombo-embolische aandoeningen (10% vs 5%)⁹. Deze incidenties zijn gelijk of iets lager dan in andere onderzoeken voor thalidomide en dexamethason gevonden waarden⁶ (Bennett et al. 2006²⁰; Hirsch 2007²¹). Factoren die in het fase III onderzoek met het ontstaan van deze bijwerkingen werden geassocieerd zijn onder meer een gelijktijdige behandeling met erythropoëetine, een eerder opgetreden trombo-embolie, een hogere leeftijd, een gering aantal plasmacellen bij aanvang van de behandeling en een verhoogde spiegel van het M-eiwit^{6,9,20,21}. Mogelijk speelt ook het voorgaande gebruik van thalidomide een rol⁶. Het risico op het ontstaan van deze aandoeningen lijkt echter aanzienlijk te kunnen worden beperkt door patiënten preventief te behandelen met een laagmoleculair heparine of met acetylsalicylzuur^{6,20,21}.

Ernstige bijwerkingen door het gebruik van bortezomib komen bij 60 tot 70% van de patiënten voor. Het betreft vooral gastro-intestinale verschijnselen, vermoeidheid, koorts en hematologische bijwerkingen als neutropenie, trombocytopenie en anemie. Kenmerkend voor het gebruik van bortezomib is het ontstaan van soms ernstige en ook maar gedeeltelijk reversibele perifere neuropathie of de verergering van een bij een voorgaande behandeling ontstane neuropathie als gevolg waarvan bij veel patiënten de behandeling wordt gestaakt (incidentie: 30-40%)^{2,3,6,11,20,21}.

Obstipatie, zware vermoeidheid, sufheid en perifere neuropathie zijn de voornaamste ernstige bijwerkingen die door thalidomide worden veroorzaakt^{2,3,6}. Vooral door combinatie met dexamethason ontstaan relatief vaak trombo-embolische aandoeningen^{2,3,6,20,21}.

Conclusie: De voornaamste, 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. Perifere neuropathie komt relatief weinig voor. In vergelijking met thalidomide leidt het gebruik van lenalidomide nauwelijks tot sufheid. Veelvoorkomende, vaak ernstige, bijwerkingen van bortezomib zijn gastro-intestinale verschijnselen, lusteloosheid, vermoeidheid en koorts. Ook treden soms ernstige hematologische bijwerkingen zoals trombocytopenie, neutropenie en anemie veelvuldig op. Kenmerkend is het ontstaan of verergeren van een slechts gedeeltelijk reversibele perifere neuropathie.

4.d. Kwaliteit van leven

Voor lenalidomide zijn geen specifieke gegevens gepubliceerd met betrekking tot de kwaliteit van leven.

4.e. Ervaring

Lenalidomide is sinds 2005 in de VS geregistreerd voor de behandeling van multipel myeloom. Hoewel sindsdien enige duizenden patiënten zijn behandeld, is de met lenalidomide opgedane ervaring beperkt.

4.f. Toepasbaarheid

Lenalidomide is een van thalidomide afgeleide stof. Het optreden van teratogeniteit bij een zwangerschap kan daarom niet worden uitgesloten. Zwangerschap is derhalve een contra-indicatie voor het gebruik van lenalidomide. Als bij vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, toch tot het gebruik van lenalidomide wordt overgegaan, dienen afdoende voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van een zwangerschap te worden genomen^{9,11}. Vanwege het ontbreken van klinische gegevens wordt ook het gebruik van bortezomib afgeraden bij vrouwen die zwanger kunnen worden¹¹.

In tegenstelling tot bortezomib wordt lenalidomide hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient daarom de dosis te worden aangepast. Een verminderde nierfunctie is echter geen contra-indicatie^{9,10,11}. Bortezomib kan daarentegen meestal zonder dosisverlaging bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie worden gebruikt^{6,14} (Jagannath et al. 2005²²; Chanan-Khan et al. 2007²³).

De behandeling met lenalidomide/dexamethason mag niet worden gestart als bij de patiënt een neutropenie of trombocytopenie is geconstateerd. Zonodig dient de dosering van lenalidomide te worden verlaagd of wordt de behandeling gestaakt^{9,11}. Terughoudendheid bij het gebruik van de combinatie is ook geboden bij de aanwezigheid van risicofactoren voor bloedingen^{9,11}. Bortezomib mag eveneens niet worden gebruikt als het aantal bloedplaatjes minder dan 25.000/mm³ bedraagt of wanneer ernstige bloedingen zijn opgetreden¹¹.

Vooraf bij patiënten met een hoge tumorlast kan na behandeling met lenalidomide/dexamethason of bortezomib door een snelle eliminatie van maligne plasmacellen het tumor-lysis syndroom optreden^{6,10,11}.

Lenalidomide en bortezomib zijn niet onderzocht bij kinderen en adolescenten^{10,11}.

Conclusie: patiënten met een trombo-embolische aandoening of met risicofactoren hiervoor, of patiënten die niet afdoende met antitrombotica kunnen worden behandeld, kunnen beter met bortezomib worden behandeld. Dit geldt ook voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Anderzijds lijkt een behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason beter te zijn voor patiënten met perifere neurotoxiciteit of met risicofactoren daarvoor. Ook bij een verminderde leverfunctie lijken patiënten beter met de combinatie lenalidomide/dexamethason te kunnen worden behandeld.

4.g. Gebruiksgemak

Lenalidomide en dexamethason zijn bestemd voor oraal gebruik. Dit geldt ook voor thalidomide. Bortezomib wordt intraveneus toegediend.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Zonder dosisverlaging wordt gedurende de eerste drie weken van een vierwekelijkse cyclus een dosis van 25 mg/dag 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 US gebruikscijfers kan volgens de fabrikant voorsnog worden uitgegaan van een gemiddeld gebruik van zes cycli (kosten: 38.724 + 114 euro = 38.838 euro).

Bortezomib wordt geleverd in flacons van 3,5 mg. Een flacon kost 1.143 euro (AIP, excl. BTW). In een driewekelijkse cyclus wordt bortezomib twee keer per week gedurende twee weken gebruikt in een dosering van 1,3 mg/m². Dit komt neer op een hoeveelheid van 4 x 2,4 mg = 9,6 mg (standaard lichaamsoppervlak volwassen man: 1,8 m²) 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 behandelresultaat naarmate deze langer wordt voortgezet¹⁷. 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 overschreden¹⁷. Gedurende de eerste fase van het APEX onderzoek werden per patiënt gemiddeld zes kuren gebruikt (kosten: 27.432 euro)^{11,16}. 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.

5.b. Bijzonderheden

Het gebruik van lenalidomide bij de eerstelijnsbehandeling

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van lenalidomide

6.a. Claim van de fabrikant

Conform de registratie dient lenalidomide in combinatie met dexamethason te worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met multipel myeloom stadium II/III die tenminste één eerdere behandeling hebben ondergaan. Bij patiënten met een perifere neuropathie of met risicofactoren daarvoor heeft de combinatie lenalidomide/dexamethason een meerwaarde boven een behandeling met bortezomib. De combinatie heeft ook meerwaarde door de orale toedieningsweg.

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

Bij volwassen patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom stadium II/III leidt het gebruik van de combinatie lenalidomide/dexamethason tot een relatief sterke respons en wordt de algehele overleving in vergelijking met een pulsbehandeling met dexamethason met ongeveer 10 maanden verlengd. Op basis van het bijwerkingenprofiel is voor patiënten met perifere neurotoxiciteit of met risicofactoren daarvoor een behandeling met de combinatie lenalidomide/dexamethason geschikter dan met bortezomib. Ook patiënten met een verminderde leverfunctie

lijken beter met de combinatie te kunnen worden behandeld. Patiënten met een trombo-embolische aandoening of met risicofactoren hiervoor, of patiënten die niet afdoende met antitrombotica kunnen worden behandeld, en patiënten met een hartritmestoornis kunnen daarentegen beter met bortezomib worden behandeld. Dit geldt ook voor patiënten met een sterk verminderde nierfunctie. Ten opzichte van bortezomib heeft de combinatie lenalidomide/dexamethason hierdoor alleen bij specifieke patiëntengroepen een therapeutische meerwaarde. De orale toedieningsweg is daarbij een mogelijk voordeel.

Bij de behandeling van patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom heeft de combinatie lenalidomide/dexamethason 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, het ontbreken van perifere neurotoxiciteit en het niet optreden van sufheid een therapeutische meerwaarde.

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 behandelmogelijkheden sterk door comorbiditeit wordt bepaald dient de keuze op individueel niveau te worden gemaakt.

8. Literatuur

1. 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.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-1873 (correspondence and author reply: *NEJM* 2005; 352:840-841).
3. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004; 363:875-887.
4. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
5. 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.
6. Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R, et al. New drugs for myeloma. *Oncologist* 2007; 12:664-669.
7. 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.
8. Myeloomwerkgroep HOVON. Aanpassing richtlijnen behandeling van het multipel myeloom. Utrecht, juni 2007. (www.hovon.nl).
9. EPAR lenalidomide (Revlimid®)(28-06-2007). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
10. 1B tekst lenalidomide (Revlimid®)(28-06-2007). EMEA, London. (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
11. 1B-tekst bortezomib. EMEA, London, 2007 (rev. 6 [20-02-2007]) (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
12. 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).
13. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108:3458-3464.
14. 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).
15. 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).
16. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
17. 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* 2007b (Blood First Edition Paper, prepublished online August 9; DOI 10.1182/blood-2006-08-036947)(www.bloodjournal.hematologylibrary.org/).
18. EPAR bortezomib (Velcade®)(rev. 7; 18-06-2007). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
19. 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.
20. Bennett CL, Angoletta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006; 296:2558-2560.
21. Hirsch J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest* 2007; 131:275-277.
22. 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.
23. 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.

27034866 lenalidomide (Revlimid®) - definitieve tekst

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.