

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

Uw brief van
5 februari 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2830229

Datum
30 juni 2008

Ons kenmerk
PAK/28047695

Behandeld door
M.R. Kuijpers, apotheker

Doorkiesnummer
(020) 797 86 34

Onderwerp
GVS beoordeling trabectedine (Yondelis®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 5 februari 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel trabectedine, poeder voor concentraat voor infusievloeistof 0,25 en 1 mg (Yondelis®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Indien dit niet het geval is, heeft u gevraagd om de therapeutische waarde van trabectedine (Yondelis®) te beoordelen. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/10 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van de beoordeling van de CFH, commentaren ontvangen tijdens de raadpleging van de belanghebbende partijen en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van Yondelis® (trabectedine) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om trabectedine niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en het geneesmiddel (Yondelis®) niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedings-systeem (GVS).

Achtergrond

Het geneesmiddel trabectedine (Yondelis®) is geregistreerd als weesgeneesmiddel voor de behandeling van weke delen sarcoom, na falen van anthracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is. Voor deze indicatie is trabectedine het enige geregistreerde geneesmiddel.

Uitkomsten CFH beoordeling.

- De CFH is tot de conclusie gekomen dat trabectedine niet onderling vervangbaar is met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Het geneesmiddel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B dient de therapeutische waarde te worden bepaald.
- Trabectedine kan zeer ernstige bijwerkingen veroorzaken, die bij 2% van de patiënten fataal zijn gebleken. Daarnaast dient bij behandeling rekening te worden gehouden met factoren die het ontstaan van toxische reacties kunnen bevorderen.

- De werkzaamheid van trabectedine is met name onderzocht bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd leiomyo- of liposaroom. Een directe vergelijking van trabectedine met de beste ondersteunende zorg ontbreekt. Het betreft veelal niet-gerandomiseerde, niet-placebogecontroleerde studies.
- De conclusie van de CFH luidt dat trabectedine, in vergelijking met best ondersteunende zorg, een therapeutische minderwaarde heeft bij extramurale toepassing als tweedelijns chemotherapie van gevorderd, gemetastaseerd weke delen sarcoom.
- Bij extramurale toepassing wegen de consequenties van de soms zeer ernstige en fatale bijwerkingen niet op tegen het te verwachten voordeel van trabectedine.
- Vanwege het zeldzaam voorkomen van weke delen sarcoom en het belang van specialistische ervaring en kennis bij het optreden van mogelijke bijwerkingen tijdens infusie met trabectedine is toepassing in een gespecialiseerde intramurale omgeving aangewezen.
- De fabrikant van Yondelis® heeft van uw ministerie vrijstelling gekregen voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie.
- Wanneer alle patiënten die potentieel in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine, ook daadwerkelijk met trabectedine worden behandeld ontstaan er meerkosten ten laste van het farmaciebudget die naar schatting 13,3 miljoen op jaarbasis bedragen.

Reacties belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies zijn de belanghebbende partijen geconsulteerd. Een reactie is ontvangen van de fabrikant van Yondelis®, Pharma Mar, de Farmaceutische Advies Groep (FAG) van Zorgverzekeraars Nederland (ZN), de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en de commissie BOM van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). De FAG, de NFK en de commissie BOM zijn het eens met het advies van het CVZ.

De fabrikant is het niet eens met het advies van het CVZ en stelt dat bij de CFH beoordeling van trabectedine een procedurele fout is gemaakt door het oordeel te baseren op de bijwerkingen van trabectedine en de CBO-consensus. De fabrikant merkt op dat er sprake is van rechtsongelijkheid als het CVZ het advies uitbrengt omdat geneesmiddelen met vergelijkbare bijwerkingen wél zijn opgenomen in het GVS. Op basis van de ontvangen reacties is het advies op enkele punten aangepast.

Overwegingen CVZ:

- Trabectedine is een nieuw oncolyticum voor de behandeling van gevorderd weke delen sarcoom als tweedelijns behandeling. Trabectedine wordt via een 24-uurs infusie toegediend. Er zijn geen andere geneesmiddelen geregistreerd en in het GVS opgenomen voor deze indicatie.
- De registertekst van trabectedine wijst uitdrukkelijk op de ernst van de bijwerkingen die bij 2% van de patiënten fataal zijn. Volgens de registertekst moet het gebruik van trabectedine worden beperkt tot bevoegde oncologen of andere artsen die gespecialiseerd zijn in het toedienen van cytotoxische middelen.
- Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van een geneesmiddel door de CFH vormen de bijwerkingen van een geneesmiddel, samen met de effectiviteit, het belangrijkste criterium voor het vaststellen van de therapeutische waarde. Bij extramurale toepassing van trabectedine wegen de potentieel fatale bijwerkingen veel zwaarder dan bij intramurale toepassing waar specialistische kennis en ervaring en faciliteiten (b.v. een IC-afdeling) aanwezig zijn om snel en adequaat te kunnen handelen.
- De conclusie van de CFH met betrekking tot de therapeutische waarde bij extramurale toepassing vormt de onderbouwing van deze mening. De CFH heeft bij haar beoordeling een onderscheid gemaakt tussen de therapeutische waarde van trabectedine bij extramurale toepassing (toegang tot het geneesmiddel op grond van opname in het GVS) en bij intramurale toepassing. Trabectedine heeft uitsluitend een therapeutische meerwaarde als een gespecialiseerde setting en medisch-specialistisch toezicht onlosmakelijk onderdeel van de zorg uitmaken.
- In het GVS zijn de oncolytica doxorubicine en ifosfamide opgenomen die, net als trabectedine, langdurige infuustoediening vereisen en toxiciteit vertonen. Deze

geneesmiddelen zijn echter niet geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van gevorderd weke delen sarcoom. Daarom is er geen sprake van rechtsongelijkheid bij de beoordeling van trabectedine door de CFH. Overigens zijn doxorubicine en ifosfamide in het GVS opgenomen zonder bemoeienis van het CVZ. Deze geneesmiddelen zijn dus niet beoordeeld op hun therapeutische waarde. In de praktijk blijkt overigens dat nauwelijks extramurale levering en toepassing van deze geneesmiddelen plaatsvindt. Hieruit concludeert het CVZ dat de behoefte aan extramurale toepassing nauwelijks aanwezig is. Deze conclusie is gebaseerd op gegevens uit de GIP-databank. In de periode van 2003 tot en met 2007 is doxorubicine twee keer extramuraal afgeleverd. Ifosfamide werd extramuraal niet geleverd in deze periode.

- Voor een patiënt is de toegang tot behandeling met trabectedine verzekerd op grond van het recht op (medisch-specialistische) geneeskundige zorg. Geneeskundige zorg omvat de toediening van het geneesmiddel onder medisch-specialistisch toezicht en in een gespecialiseerde omgeving.
- Een meer gecentraliseerde behandeling zorgt voor meer ervaring met trabectedine. Vanwege het zeldzaam voorkomen van weke delen sarcoom en de verschillen in presentatie van de aandoening beveelt de CBO-consensus behandeling in gespecialiseerde centra aan, waardoor specialistische kennis en ervaring kunnen worden opgebouwd en gebundeld. Het CVZ onderschrijft dit.
- De European Medicines Evaluation Board (EMA) heeft trabectedine een handelsvergunning onder 'exceptional circumstances' verleend. Dit houdt in dat er aanvullende gegevens nodig zijn over de veiligheid en de effectiviteit. Op basis van gegevens die de fabrikant hierover dient aan te leveren vindt elk jaar een herbeoordeling plaats.
- Zowel de patiënten als de behandelaren van de aandoeningen waarbij trabectedine mogelijk toegepast wordt zijn het eens met het advies om trabectedine niet in het GVS op te nemen. De patiëntenorganisatie NFK is een voorstander van het beperken van de toepassing van trabectedine tot enkele gespecialiseerde instellingen.
- Indien trabectedine of andere oncolytica verantwoord in een Zelfstandig Behandelcentrum (ZBC) kunnen worden toegediend, dient de bekostiging van deze geneesmiddelen als onderdeel van de gehele behandeling te worden geregeld. De opname van een geneesmiddel in het GVS is daartoe niet de geëigende weg.

Op basis van het bovenstaande adviseert het CVZ u het middel trabectedine (Yondelis®) niet op te nemen in het GVS. Daarnaast adviseert het CVZ u te overwegen om doxorubicine en ifosfamide, en in het algemeen intraveneuze geneesmiddelen die vanwege hun toxiciteit in een gespecialiseerde omgeving dienen te worden toegepast, niet langer op te nemen in het GVS. De toegang tot deze geneesmiddelen is verzekerd via de aanspraak op geneeskundige zorg. Met nadruk wijs ik u op het rapport 'Uitvoeringstoets afbakening intra- en extramurale farmaceutische zorg', aan u uitgebracht op 14 april 2008, waarin het CVZ hetzelfde advies heeft verwoord en toegelicht.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/10

trabectedine (Yondelis®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 april 2008

Uitgave

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

Volgnummer

28009752

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

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

Inhoud:

<i>pag.</i>	
2	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. trabectedine (Yondelis®)
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. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
4	2.b.3. Literatuur
4	2.c. Beoordeling doelmatigheid
4	2.d. Kostenconsequentieraming
4	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 februari 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Yondelis®
3. Kostenconsequentieraming Yondelis®

1. Inleiding

In de brief van 5 februari 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Yondelis®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. trabectedine (Yondelis®)

Samenstelling

Trabectedine. Poeder voor concentraat voor infusievloeistof 0,25 mg en 1 mg.

Geregistreeerde indicatie

Gevorderd wekedelen sarcoom, na falen van antracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is. Gegevens over de werkzaamheid zijn voornamelijk gebaseerd op gebruik bij lipo- en leiomyosarcomen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor trabectedine te plaatsen op bijlage 1B.

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.

Er zijn geen andere geneesmiddelen geregistreerd voor toepassing als tweedelijns chemotherapie bij weke delen sarcoom, in het bijzonder lipo- en leiomyosarcoom. In de CBO richtlijn wekedelen sarcoom wordt gesteld dat op dit moment geen standaard tweedelijns chemotherapie voor weke delen sarcoom bestaat [1]. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie en de ESMO (guideline working group) geven aan dat docetaxel in combinatie met gemcitabine werkzaam lijkt als eerste- en tweedelijns chemotherapie bij leiomyosarcoom [2]. Deze middelen zijn hiervoor echter niet officieel geregistreerd.

Concluderend kan worden gesteld dat er geen geneesmiddel in het GVS is opgenomen waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst. Hiermee komt trabectedine niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

n.v.t.

Gelijke

n.v.t.

toedieningsweg

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie n.v.t.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen n.v.t.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Trabectedine is niet onderling vervangbaar.

2.a.5. Standaarddos

Niet van toepassing.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee trabectedine onderling vervangbaar is en het geneesmiddel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebe

De therapeutische waardebe

Trabectedine is geregistreerd als weesgeneesmiddel. De ervaring met trabectedine is beperkt en betreft bijna uitsluitend de patiënten zoals opgenomen in de klinische studies in het registratiedossier. De werkzaamheid is met name onderzocht bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd leiomyo- of liposarcoom, die faalden op of niet behandeld konden worden met antracyclinen en/of ifosfamide. Een evaluatie van de behandel

Myelosuppressie en hepatotoxiciteit vormen de belangrijkste bijwerkingen van trabectedine.

Bij toediening dient rekening te worden gehouden met het ontstaan van soms zeer ernstige en fatale bijwerkingen en factoren die het ontstaan van toxische reacties kunnen bevorderen.

Vanwege het zeldzaam voorkomen van weke delen sarcoom en door de verschillen in presentatie gaat de voorkeur uit naar behandeling in gespecialiseerde centra waarin specialistische kennis en ervaring kan worden gecombineerd.

De plaats van trabectedine is conform de geregistreerde indicatie zeer beperkt.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Trabectedine heeft bij de behandeling van gevorderd, gemetastaseerd wekedelensarcoom als tweedelijns chemotherapie bij met name het leiomyo- en liposarcoom een therapeutische minderwaarde. De consequenties van de soms zeer ernstige en fatale bijwerkingen wegen bij extramurale toepassing niet op tegen het te verwachten voordeel.

2.b.3. Literatuur

[1] CBO consensus. Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen (herziening). Utrecht: CBO, 2004. www.cbo.nl.

[2] Clinical recommendations. Soft tissue sarcomas : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18 (suppl) ii74-76.

2.c. Beoordeling doelmatigheid

Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS, vanwege de zeldzaamheid van de aandoening en het gegeven dat de EMEA/CHMP trabectedine heeft aangewezen als weesgeneesmiddel.

2.d. Kostenconsequentieraming

Wanneer alle patiënten die potentieel in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine ook daadwerkelijk met trabectedine behandeld worden ontstaan er meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze bedragen naar schatting circa 13,3 miljoen euro op jaarbasis.

3. Conclusie

Trabectedine heeft bij de extramurale behandeling van gevorderd, gemetastaseerd wekedelensarcoom als tweedelijns chemotherapie bij met name het leiomyo- en liposarcoom een therapeutische minderwaarde. Opname 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 trabectedine (Yondelis®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel trabectedine (Yondelis®), concentraat voor infusievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met beste ondersteunende zorg. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Trabectedine is geregistreerd als weesgeneesmiddel. De ervaring met trabectedine is beperkt en betreft bijna uitsluitend de patiënten zoals opgenomen in de klinische studies in het registratiedossier. De werkzaamheid is met name onderzocht bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd leiomyo- of liposarcoom, die faalden op of niet behandeld konden worden met antracyclinen en/of ifosfamide. Een evaluatie van de behandelresultaten in termen van tijdgerelateerde eindpunten wordt bemoeilijkt, omdat een directe vergelijking van trabectedine met de beste ondersteunende zorg ontbreekt.

Met trabectedine als tweedelijns chemotherapie worden geen hoge responspercentages behaald, uitgezonderd bij myxoid liposarcoom, gekenmerkt door een specifieke translokatie. Met trabectedine kan mogelijk een verlenging van de periode van stabiele ziekte worden bereikt, overlevingswinst is nog niet aangetoond.

Myelosuppressie en hepatotoxiciteit vormen de belangrijkste bijwerkingen van trabectedine. Bij toediening dient rekening te worden gehouden met het ontstaan van soms zeer ernstige en fatale bijwerkingen en factoren die het ontstaan van toxische reacties kunnen bevorderen. Vanwege het zeldzaam voorkomen van weke delen sarcoom en door de verschillen in presentatie gaat de voorkeur uit naar behandeling in gespecialiseerde centra waarin specialistische kennis en ervaring kan worden gecombineerd.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van gevorderd, gemetastaseerd wekedelensarcoom heeft trabectedine als tweedelijns chemotherapie bij leiomyo- en myxoid liposarcoom bij intramurale toepassing een therapeutische meerwaarde. Het is het enige geregistreerde geneesmiddel voor deze indicatie. De consequenties van de soms zeer ernstige en fatale bijwerkingen wegen bij extramurale toepassing niet op tegen het te verwachten voordeel, zodat trabectedine bij extramurale toepassing een therapeutische minderwaarde heeft.

Geneesmiddel	Trabectedine (Yondelis®)
Samenstelling	Poeder voor concentraat voor infusievloeistof 0,25 mg en 1 mg.
Geregistreeerde indicatie	Gevorderd wekedelen sarcoom, na falen van van antracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is. Gegevens over de werkzaamheid zijn voornamelijk gebaseerd op gebruik bij lipo- en leiomyosarcomen.
Dosering	1,5 mg/m ² lichaamsoppervlak via een intraveneuze infusie gedurende 24 uur met een interval van 3 weken.
Werkingsmechanisme	Door binding aan het DNA beïnvloedt het verscheidene transcriptiefactoren, aan DNA bindende eiwitten en DNA-herstelroutes. Hierdoor wordt de celcyclus verstoord.
Bijzonderheden	Trabectedine is als weesgeneesmiddel geregistreerd.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

2. Uitgangspunten beoordeling

2.a. Toepassingsgebied

Zwellingen in de weke delen zijn veelal goedaardig, zoals vetbulten. Is de zwelling kwaadaardig, dan is er sprake van een weke delen sarcoom. Weke delen sarcomen komen niet vaak voor: bij volwassenen komt 1% van alle maligniteiten voort uit de weke delen, bij kinderen is dit ruim 8% [CBO-consensus]. Weke delen sarcomen kunnen op allerlei plaatsen in het lichaam ontstaan. Het meest komen ze voor in de benen (40%) - waarvan driekwart in de bovenbenen - in de borst en de buikwand (25%), in de armen (15%) en in het hoofd/halsgebied (15%).

Een weke delen sarcoom ontstaat als tijdens de ontwikkeling van steun-, spier- of perifeer zenuwweefsel de celdeling ontspoord. Een weke delen sarcoom ontstaat niet uit dit weefsel maar lijkt op cellen van een van die weefsels. De meest voorkomende weke delen sarcomen zijn het liposarcoom, leiomyosarcoom, synovia sarcoom, maligne perifere zenuwschede tumor, (lymf)angiosarcoom, Kaposi-sarcoom, gastro-instestinale stroma tumoren (GIST). Een betrouwbare typering van weke delen sarcoom is moeilijk en er zijn relatief grote discrepanties tussen beoordelaars.

Weke delen sarcomen presenteren zich als een vaste massa in het subcutane weefsel of diep in de spierweefsels. De zwellingen worden vaak pas laat opgemerkt door de patiënt. Reden hiervoor is dat ze meestal een langzame groei vertonen, diep in de weefsels liggen en zelden pijn of functieverlies veroorzaken.

Jaarlijks worden in Nederland circa 500 volwassenen en 25 kinderen gediagnosticeerd met een weke delen sarcoom. Uit langlopende kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Zuid blijkt er een toename te zijn van de incidentie (van 21 naar 34 per 1 miljoen personen/jaar) van weke delen sarcoom bij mannen.

De behandeling van weke delen sarcomen wordt uitgebreid beschreven in een CBO-consensus.¹ Vanwege het zeldzaam voorkomen van weke delen sarcoom en door de verschillen in presentatie gaat de voorkeur uit naar behandeling in gespecialiseerde centra waarin specialistische kennis en ervaring kan worden gecombineerd.

Sarcomen worden zo mogelijk operatief (ruime resectie) verwijderd. Bij een weke delen sarcoom in een extremiteit wordt de voorkeur gegeven aan een zo ruim mogelijke resectie in combinatie met radiotherapie boven amputatie.

Als primaire chirurgische behandeling niet mogelijk is, wordt het behandelplan met name bepaald door lokale tumor kenmerken en/of de aanwezigheid van metastasen. Indien alleen lokale factoren een rol spelen kan de resectabiliteit worden verhoogd door primaire radiotherapie, (inductie) chemotherapie en regionale geïsoleerde perfusie.

Bestraling is bij een weke delen sarcoom aan de orde als blijkt dat het sarcoom tijdens de operatie niet ruim genoeg is verwijderd. Ook bij een lokaal recidief van het sarcoom wordt (uit- of inwendige) bestraling aanbevolen na operatie van het recidief. Bij sommige patiënten met een weke delen sarcoom is bestraling de enige toegepaste (palliatieve) behandeling.

Er is geen onderbouwing voor preoperatief (neoadjuvant) toedienen van chemotherapie. Adjuvante chemotherapie wordt momenteel alleen in studieverband toegepast.

Bij gemetastaseerd weke delen sarcoom dient behandeling met chemotherapie eveneens bij voorkeur in onderzoeksverband te worden toegepast. Monotherapie bestaande uit doxorubicine of ifosfamide wordt als standaardtherapie beschouwd bij de behandeling van gemetastaseerd weke delen sarcoom. Hiermee wordt in de eerste lijn een responspercentage van 20-30% bereikt. De mediane overleving is circa 1 jaar. In drie gerandomiseerde onderzoeken is aangetoond dat

combinatiechemotherapie in vergelijking met monotherapie geen winst in overleving oplevert, terwijl het wel meer bijwerkingen geeft.

Er zijn aanwijzingen dat de reactie op chemotherapie deels afhankelijk is van het histologische type van een weke delen sarcoom. Ewing- en rhabdomyosarcoom zijn meer gevoelig voor chemotherapie: een responspercentage van meer dan 60% is bij volwassenen gemeld. Bij gastrointestinale stromale tumoren (GIST) wordt imatinib als eerste keus beschouwd.

Op dit moment bestaat er geen standaard tweedelijns chemotherapie bij de behandeling van weke delen sarcoom.

2.b. Keuze vergelijkende behandeling

Medicamenteuze behandeling is aangewezen indien chirurgie geen of onvoldoende effect heeft, onmogelijk is of wanneer de aandoening recidiveert. Voor de eerste lijns medicamenteuze behandeling gaat de voorkeur uit naar ifosfamide of doxorubicine (75 mg/m² eenmaal per 3 weken). De optimale dosis en het optimale schema van ifosfamide wordt momenteel nog onderzocht; de maximaal haalbare dosis is 9 g /m² eenmaal per 3 weken. Er bestaat geen standaard tweedelijns chemotherapie. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en de ESMO (Guideline working group) merken op dat docetaxel in combinatie met gemcitabine werkzaam lijkt als eerste en tweedelijns chemotherapie bij leiomyosarcoom.² In een fase 2 onderzoek werden met deze combinatie hoge responspercentages behaald [ORR = ca. 21%], overlevingspercentages zijn nog niet beschikbaar [Hensley et al].³ Voorts zijn er nog nieuwere behandelingen met anti-angiogenese middelen, m-TOR remmers en tyrosine-kinaseremmers in onderzoek bij de behandeling van weke delen sarcoom.⁴ Bovengenoemde middelen zijn echter niet officieel geregistreerd voor deze indicatie en worden dan ook niet meegenomen als vergelijkende behandeling in dit rapport.

Trabectedine is geregistreerd voor gebruik na falen of het niet kunnen toepassen van antracyclinen en/of ifosfamide. Het gebruik dient dus vergeleken te worden met beste ondersteunende zorg.

2.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 1 februari 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: trabectedin en sarcoma. Dit heeft ertoe geleid dat het onderzoek van Garcia-Carbonero et al [2004] is toegevoegd aan het dossier.

3. Therapeutische waarde

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

3.a. Werkzaamheid/Effectiviteit

Criteria

De werkzaamheid en effectiviteit van oncologische medicatie wordt doorgaans beoordeeld aan de hand van de volgende uitkomsten. Het objectieve respons percentage (ORR) is de som van het percentage patiënten met een complete (CR) dan wel partiële respons (PR). Soms wordt ook het percentage beperkte respons (MR) weergegeven (een respons die niet voldoet aan de criteria van een PR). Daarnaast worden stabilisatie (SD) en progressie (PD) van de ziekte vermeld. De (mediane) tijd tot progressie (TTP) en de (mediane) progressievrije overleving (PFS) worden beschouwd als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) overleving (OS) is hiervoor de definitieve maat.

Retrospectief onderzoek

Er is een onderzoek gepubliceerd van patiënten met uitgebreid of gemetastaseerd leiomyosaroom of liposaroom [Grosso *et al*].⁵ In dit onderzoek werd retrospectief de werkzaamheid van trabectedine bij myxoid liposaroom onderzocht, omdat er uit fase 2 onderzoek aanwijzingen zijn dat trabectedine juist bij deze patiëntengroep een hogere respons en stabilisatie van de tumor kan bewerkstelligen.

Kenmerken onderzoek

Primair eindpunt: het responspercentage en progressievrije overleving.

Secundair eindpunt: totale overleving.

Mediane vervolgduur: 14 maanden (8.7-20).

Belangrijke inclusiecriteria: histologische diagnose van sarcoom, gevorderde ziekte, voorafgaande behandeling met anthracyclines en ifosfamide, een levensverwachting van tenminste 3 maanden, ECOG performance status 0-2.⁶

Dosering trabectedine: 1.10-1.50 mg/m² via een 24 uren infusie (n=47) of een infusie in 3 uur (n=4), elke 3 weken.

Mediane aantal infusies per patiënt: 10 (uitersten: 1-23).

Uitkomsten

De uitkomsten worden beschreven in tabel 1. Circa de helft van de patiënten vertoonde een objectieve respons. De mediane progressievrije overleving bedroeg 14 maanden, maar was bij de patiënten met een objectieve respons langer (ca. 20 maanden). Op het moment van analyse werden 14 patiënten nog behandeld met trabectedine.

Tabel 1. Uitkomsten onderzoek Grosso *F et al*

Uitkomstmaat	Trabectedine (n=51)
Objectieve respons [ORR] (%)	51 (95%BI: 36-65)
Complete respons [CR] (%)	4
Partiele respons [PR] (%)	47
Beperkte respons [MR] (%)	12
Stabiele ziekte [SD] (%)	27
Progressieve ziekte [PD] (%)	10
Mediane progressievrije overleving [PFS] (maanden)	14 (13.1-21)
Mediane PFS bij patiënten een ORR (maanden)	20.3 (14-30.6)
Mediane PFS bij patiënten met SD of MR (maanden)	12.5 (8.1-21.4)
PFS na 6 maanden (%)	88 (79-95)

Gepubliceerde fase 2 onderzoeken

Daarnaast zijn er gegevens van een aantal fase 2 onderzoeken gepubliceerd die de werkzaamheid van trabectedine (1.5 mg/m² via een 24 uren infusie, elke 3 weken) bij diverse typen weke delen sarcoom ondersteunen.

Kenmerken onderzoeken

De geïncludeerde patiënten hadden alle gemetastaseerde ziekte en faalden op eerdere chemotherapie (in het merendeel bestaande uit antracyclines en/of ifosfamide). Meer dan 90% van de patiënten had tumorprogressie bij start van het onderzoek.

Exclusiecriteria waren CNS metastasen en/of ernstige bijkomende ziektes.

In de fase 2 onderzoeken waren de meest voorkomende wekedelen tumoren: een leiomyosaroom (36-42%), een liposaroom (10-28%) en synoviaalsaroom (3-17%).⁷ Patiënten met weke delen sarcomen die weinig gevoelig voor trabectedine zijn gebleken (bv rhabdomyosaroom, osteosaroom en GIST) werden in een aantal fase 2 onderzoeken uitgesloten van deelname [Yovine *et al*, Garcia-Carbonero *et al*] of apart geanalyseerd [Le Cesne *et al*]. In het onderzoek van Le Cesne *et al* en Yovine *et al* ontving circa eenderde van de patiënten trabectedine gedurende meer dan 6 behandelingscycli; in het onderzoek van Roylance *et al* mediaan gedurende 4 cycli; in het onderzoek van Garcia-Carbonero gedurende mediaan 2 cycli (uitersten 1-21 cycli).

Uitkomsten

De uitkomsten van de gepubliceerde fase 2 onderzoeken worden beschreven in tabel 2. In deze fase 2 onderzoeken was de mediane overleving 9-13 maanden, en bij meer dan 24% van de patiënten was geen tumorprogressie opgetreden na 6 maanden [Le Cesne, Yovine]. De totale overleving na 1 jaar varieerde van ca. 43-53% [Roylance, Garcio-Carbonero] en was in een onderzoek na 2 jaar 30% [Yovine].

De fase 2 onderzoeken van Carcia-Carbonero et al [2005] en Zelek et al worden niet meegenomen in dit rapport, omdat trabectedine hierin werd toegepast buiten de geregistreerde indicatie, namelijk resp. als eerstelijns chemotherapie en bij gevorderde borstkanker.^{8 9}

Het prospectieve fase 2 onderzoek van Therasse et al is opgezet om RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) en WHO criteria voor tumorrespons met elkaar te vergelijken.¹⁰ RECIST heeft als voordeel dat unidimensionale (vergeleken met bidimensionale volgens de WHO) metingen worden gebruikt voor het bepalen van de afname of toename in tumormassa.^{11 12} De conclusie was dat RECIST een bruikbaar alternatief is bij weke delen sarcoom (uitgezonderd GIST tumoren). Dit onderzoek is niet meegenomen in de onderstaande tabel, omdat de geïncludeerde patiënten reeds deel uitmaakten van de EORTC studie van Le Cesne et al.

Tabel 2. Respons van behandeling met trabectedine in fase 2 studies (effectmaten volgens WHO)

Studie	Yovine et al ¹³	Le Cesne et al ¹⁴	Roylance et al ¹⁵	Garcio-Carbonero et al ¹⁶
n	54 (52 evalueerbaar)	104 (99 evalueerbaar)	21	36
Objectieve respons [ORR] (%)	3.7 (95%BI: 0.5-12.8)			8 (95%BI: 2-23) **
Partiele respons [PR] (%)	3.7	8	14	
Beperkte respons [MR] (%)	7.4			
Stabiele ziekte [SD] (%)				
totaal	33.4	45.5	38 *	
=6 mnd	16.7	26		
=2, <6 mnd:	16.7			
Progressieve ziekte (%)	51.9	35.4		
Mediane progressievrije overleving (maanden)	1.9 (0.69 -30.62)	3.5 (95%BI:75-124 dgn)		
Progressievrije overleving (%)				
na 3 mnd	39	52	59	
na 6 mnd	24	29	18	
na 12 mnd		17		
Mediane overleving [OS] (maanden)	12.8 (0,69-33.77)	9.2 (95%BI:238-368 dgn)		12.1 (95%BI:8.1-26.5)
Overleving na 1 jaar (%)				
na 1 jaar			42.6	53 (95%BI:39-73)
na 2 jaar	30			

* mediaan ged. 4.5 maand

** mediane responduur 9 maanden (uitersten 4-20 maanden)

Registratie-onderzoek (niet gepubliceerd, opgenomen in EPAR)

Kenmerken onderzoek

In het EPAR wordt voorts een open, gerandomiseerd onderzoek beschreven, dat een belangrijke rol bij de registratie heeft gespeeld.¹⁷ In dit onderzoek wordt de invloed van een tweetal doseringsregimes onderzocht op de tijd tot progressie bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd wekedelen sarcoom (m.n. lipo- of leiomyosarcoom). Het betreft patiënten wiens

ziekte gevorderd is of waarbij zich na behandeling met minimaal antracyclinen en/of ifosfamide een terugval voordoet. De resultaten van dit onderzoek zijn gepubliceerd in een overzichtartikel [Carter et al].¹⁸ Overigens was dit onderzoek oorspronkelijk niet gerandomiseerd en opgezet om een optimaal doseerschema te selecteren voor verder onderzoek. Op basis van de vroege uitkomsten heeft men besloten het onderzoek om te zetten in een gerandomiseerd onderzoek, waarin twee doseerschema's direct met elkaar worden vergeleken.

Patiënten konden bij falen van het ene doseerschema overgaan op het alternatieve schema. Ca 32% van de patiënten gingen van het 4-weekse schema over naar het 3-weekse schema, in het merendeel wegens progressie van de ziekte. Slechts 4% ging over van de toediening eenmaal per drie weken naar het alternatieve doseerschema.

De tumorrespons werd blind gemeten. Tussen de beide onderzoeksgroepen werd geen onbalans vastgesteld ten aanzien van ECOG stadium (0-1), tijd van vaststellen initiële diagnose, histologie, gradering, tumor grootte, lever/longmetastasen of voorgaande behandeling.

Uitkomsten

De belangrijkste resultaten van de registratiestudie zijn opgenomen in tabel 3. De mediane vervolgduur was 28-30 maanden. Bij de laatste analyse (mei 2007) waren inmiddels 206 patiënten overleden.

Er was geen significant verschil in het percentage patiënten zonder progressieve ziekte op het tijdstip 6 maanden in de twee onderzoeksgroepen (cyclus 3 weken vs cyclus 4 weken): 37% (95%BI: 26.4-47.8) vs 27% (95%BI:19.0-38.7). Ruim de helft van de patiënten (ca. 60% [95%BI: 52-68.5]) was nog in leven na een vervolgduur van 1 jaar.

Op basis van dit onderzoek wordt in het EPAR geconcludeerd dat trabectedine in dit onderzoek in beide doseringsschema's een duidelijke anti-tumor activiteit bezit, waarbij op basis van de beschikbare data een voorkeur wordt uitgesproken voor het schema van toediening eenmaal in de 3 weken (dit is ook de geregistreerde dosering).

Tabel 3. registratiestudie uit EPAR (effectmaten volgens RECIST)

n	behandeling	median e aantal cycli	mediane tijd tot progressie [TTP] (maanden) *	Objectieve respons [ORR] (%) **	Mediane overleving (maanden)
136	Cyclus 3 weken: Trabectedine 1.5 mg/m ² elke 3 weken (infusie in 24 uur)	5	3.7 (95%BI: 2.1-5.4)	6	13.8 (95%BI: 12.5-18.6).
134	Cyclus 4 weken: Trabectedine 0.58 mg/m ² ged. 3 achtereenvolgende weken (infusie in 3 uur).	2	2.3 (95%BI: 2.0-3.5)	2	11.8 (95%BI: 8.9-14.9)
* Primair eindpunt, analyse in ITT populatie, verschil p=0.0382					
** 248 evalueerbare patiënten, geen significant verschil					

Discussie:

De interpretatie van het gerandomiseerde onderzoek (EPAR) bij patiënten met leiomyo- en liposaroom wordt bemoeilijkt omdat het eindpunt tijdens het onderzoek is aangepast. Het responspercentage is laag (ORR=4%), het percentage stabiele ziekte relatief hoog (SD=30-50%).

De fase 2 onderzoeken ondersteunen de uitkomsten van het gerandomiseerde onderzoek (EPAR).

Een directe vergelijking van trabectedine met de beste ondersteunende zorg ontbreekt. Evaluatie van behandel-effecten in termen van tijdgerelateerde eindpunten is gecompliceerd bij niet-gerandomiseerde, niet-placebo gecontroleerde studies.

Met trabectedine als tweedelijns chemotherapie worden geen hoge responspercentages behaald, uitgezonderd bij myxoid liposaroom, maar worden aanwijzingen gevonden voor een verlenging van de periode van stabiele ziekte.

Conclusie:

Op basis van het beschikbare onderzoek kan worden geconcludeerd dat trabectedine als tweedelijns chemotherapie (na antracycline en/of ifosfamide) werkzaam lijkt bij de behandeling van uitgebreid, gemetastaseerd leiomyo- en myxoid liposaroom. Met trabectedine kan mogelijk een verlenging van de periode van stabiele ziekte worden bereikt, overlevingswinst is nog niet aangetoond.

3.b. Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van trabectedine is gebaseerd op de evaluatie van klinisch onderzoek bij 569 patiënten met verscheidene soorten kanker, inclusief weke delen sarcoom. Bij circa 91% treedt een meer of minder ernstige bijwerking op. Bij circa 40% een bijwerking met graad 3 of 4.

Veel voorkomende bijwerkingen zijn verder misselijkheid, vermoeidheid, braken, anorexie. Bij circa 2% hebben zich fatale bijwerkingen voorgedaan. Vaak was dit het gevolg van een combinatie van voorvallen, inclusief pancytopenie, febriele neutropenie, soms in combinatie met sepsis, leveraandoening, nierfalen en rhabdomyolyse.

In klinisch onderzoek is trabectedine bij ca 30% van de patiënten in 6 of meer cycli met de geregistreerde dosering en volgens voorgesteld schema behandeld. Maximaal is het gedurende 38 cycli van drie weken toegediend. Er is geen cumulatieve toxiciteit vastgesteld bij behandeling met meerdere cycli [registratietekst].

In de uitgevoerde onderzoeken staakte 8% van de patiënten de behandeling vanwege een bijwerking. Bij het geregistreerde doseringsschema (24-uurs, eenmaal per 3 weken infusie) was dosisreductie vanwege (m.n. niet-hematologische) bijwerkingen aan de orde bij resp. 7% (1x dosisreductie), 22% (2x), 4% (=3x). Daarnaast moest bij 56% de toediening van trabectedine worden uitgesteld (bij 25%: 1x; 8%: 2x; 24%: =3x), meestal ten gevolge van hematologische toxiciteit.

Conclusie: Myelosuppressie en hepatotoxiciteit vormen de belangrijkste bijwerkingen van trabectedine. De bijwerkingen kunnen soms zeer ernstig en fataal zijn.

3.c. Ervaring

De ervaring met trabectedine betreft bijna uitsluitend de patiënten zoals opgenomen in de klinische studies in het registratiedossier. In totaal zijn volgens de fabrikant 437 patiënten behandeld die eerder behandeld zijn met antracyclinen en/of ifosfamide. Daarnaast werd ervaring opgedaan bij 51 patiënten met myxoid liposaroom.

Conclusie: De ervaring met trabectedine is beperkt.

3.d. Toepasbaarheid

Waarschuwingen/voorzorgen: De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen is nog niet vastgesteld. In totaal was 20% van de 1164 patiënten in de veiligheidsanalyse ouder dan 65 jaar.

Onderzoek bij lever- en ernstige nierfunctiestoornissen ontbreekt. Bij leverfunctiestoornissen kan aanpassing van de dosering aan de orde zijn, omdat de systemische blootstelling waarschijnlijk groter is en daarmee het risico van levertoxiciteit verhoogd. Patiënten met een verhoogde bilirubinewaarde mogen niet met trabectedine worden behandeld. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min.) mag trabectedine eveneens niet worden toegepast. Controle van hematologische parameters, bilirubine, alkalische fosfatase, aminotransferase en CPK moet voorafgaande en tijdens behandeling plaatsvinden.¹⁹

Een half uur voor de toediening van trabectedine dient 20 mg dexamethason te worden toegediend, niet alleen vanwege de anti-emetische profylaxe, maar tevens vanwege de verwachte hepatoprotectieve eigenschappen.

Vanwege het zeldzaam voorkomen van weke delen sarcoom en door de verschillen in presentatie gaat de voorkeur van de Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren uit naar behandeling in gespecialiseerde centra waarin specialistische kennis en ervaring kan worden gecombineerd.¹

Interacties: trabectedine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die dit enzym remmen, zoals ketoconazol, fluconazol, ritonavir of claritromycine kunnen het metabolisme verlagen en de spiegels van trabectedine verhogen. Gelijktijdige toediening van krachtige inductoren van dit enzym (bv. rifampicine, fenobarbital, sintjanskruid) kan de spiegels verlagen. Trabectedine is een substraat voor P-gp. Gelijktijdige toediening van remmers van P-gp, bv. ciclosporine en verapamil kan de distributie en/of eliminatie van trabectedine wijzigen. De relevantie van deze interactie, die zich mogelijk uit in toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel, is niet vastgesteld.

Zwangerschap/lactatie: op basis van het werkingsmechanisme kunnen ernstige aangeboren afwijkingen worden veroorzaakt door het gebruik. Zowel mannen als vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens en na de behandeling een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken. Voor mannen is dit tot vijf maanden na de behandeling, voor vrouwen tot drie maanden daarna. Het geven van borstvoeding is tijdens behandeling en tot 3 maanden daarna gecontraïndiceerd. Gebruik van trabectedine kan irreversibele infertiliteit als gevolg hebben.

Conclusie:

Trabectedine kan als tweedelijnschemotherapie worden toegediend, waarbij rekening dient te worden gehouden met het ontstaan van (soms zeer ernstige) bijwerkingen en factoren die het ontstaan van toxische reacties kunnen bevorderen.

3.e. Gebruiksgemak

Trabectedine wordt toegediend in een infusie gedurende 24 uur eenmaal per drie weken. Voor alle cycli wordt dezelfde dosis gegeven, op voorwaarde dat er geen graad 3-4 toxiciteit wordt waargenomen en dat de patiënt voldoet aan de criteria voor herbehandeling.

4. Overige overwegingen

4.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs excl. BTW

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering	Kosten (€)
Trabectedine (Yondelis®)	Flacon 0,25 mg: 530 euro.	1.5 mg/m ² (gem. lich. opp.: 1.7 m ²)	per kuur: 5154 euro
	Flacon 1 mg: 1994 euro.		per jaar per patient: 25.770 euro

4.b. Bijzonderheden

Trabectedine is naast toepassing bij diverse typen wekedelen sarcoom onderzocht bij andere indicaties zoals progressief ovariumcarcinoom, na falen van eerdere chemotherapie [Carter NJ et al, 2007].

5. Door de fabrikant aangegeven waarde van trabectedine

5.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant merkt op dat weke delen sarcoom een zeldzame ziekte is. Trabectedine neemt een unieke plaats in bij de behandeling van weke delen sarcoom. De voorkeursbehandeling voor deze

aandoening bestaat uit chirurgie; medicamenteuze behandeling is echter aangewezen wanneer chirurgie geen of onvoldoende effect heeft, onmogelijk is, of wanneer de aandoening recidiveert.

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

Een directe vergelijking van trabectedine met de beste ondersteunende zorg ontbreekt. Evaluatie van behandelresultaten in termen van tijdgerelateerde eindpunten is gecompliceerd doordat een vergelijking met beste ondersteunende zorg ontbreekt. Het betreft veelal niet-gerandomiseerde, niet-placebogecontroleerde studies.

Op basis van het beschikbare onderzoek kan worden geconcludeerd dat trabectedine als tweedelijns chemotherapie (na antracycline en/of ifosfamide) bij de behandeling van uitgebreid, gemetastaseerd leiomyo- en myxoid liposaroom werkzaam lijkt. Met trabectedine kan mogelijk een verlenging van de periode van stabiele ziekte worden bereikt, overlevingswinst is nog niet aangetoond. De consequenties van de soms zeer ernstige, acute en fatale bijwerkingen wegen bij extramuraal toepassing niet op tegen het te verwachten voordeel, zodat trabectedine bij extramuraal toepassing een therapeutische minderwaarde heeft. Vanwege het zeldzaam voorkomen van weke delen saroom en door de verschillen in presentatie gaat de voorkeur van de Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren uit naar behandeling in centra waarin specialistische kennis en ervaring kan worden gecombineerd.

6. CFH-advies

Trabectedine lijkt werkzaam als tweedelijns behandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd leiomyo- en myxoid liposaroom. Bij toediening dient rekening te worden gehouden met het ontstaan van soms zeer ernstige en fatale bijwerkingen en factoren die het ontstaan van toxische reacties kunnen bevorderen.

7. Literatuur

•

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 april 2008

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

¹ CBO consensus. Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen (herziening). Utrecht: CBO, 2004. www.cbo.nl.

² Clinical recommendations. Soft tissue sarcomas : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18 (suppl) ii74-76.

³ Hensley ML, Maki R, Venkatraman E et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol. 2002;20:2824-2831.

⁴ Mehren Von, M. New therapeutics for soft-tissue sarcomas in adults. Oncol 2007;21:123.

⁵ Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. Lancet Oncol 2007;8:595-602.

⁶ Performance status van ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): 0=normaal actief; 1=symptomen, maar ambulant; =minder dan 50% bedlegerig; 3=meer dan 50% bedlegerig

⁷ Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs 2007;67:2257-76.

⁸ Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. J Clin Oncol 2005;23:5484-92..

⁹ Zelek I, Yovine A, Brain E et al. A phase II study of Yondelis (trabectedin, ET-743) as a 24-h continuous infusion in pretreated advanced breast cancer. Br J Cancer 2006;94:1610-4.

¹⁰ Therasse P, Le Cesne A, Van Glabbeke M et al. RECIST vs WHO: prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma. Eur J Cancer 2005;41:1426-30.

¹¹ Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.

¹² World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Offset publication, Geneva, Switzerland, 1979.

¹³ Yovine A, Riofrio M, Blay JY et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol 2004;22:890-9.

¹⁴ Le Cesne A, BJay JY, Judson I et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European organization for the research and treatment of cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23:576-84.

¹⁵ Roylance R, Seddon B, McTiernan A et al. Experience of the use of trabectedin (ET-743, Yondelis) in 21 patients with pre-treated advanced sarcoma from a single centre. *Clin Oncol* 2007;19:572-6.

¹⁶ Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1480-90.

¹⁷ EPAR Yondelis. www.emea.eu

¹⁸ Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007;67(15):2257-76.

¹⁹ In de registratietekst worden voorwaarden gesteld aan de toepassing: absolute neutrofielentelling (ANC) = 1500/mm³, trombocytentelling (ANC) = 100.000/mm³, bilirubine = bovengrens van normaal (ULN), alkalische fosfatase = 2.5 ULN (overweeg het gebruik van hepatische iso-enzymen 5-nucleotidase of GGT als de verhoging ossaal van oorsprong kan zijn), albumine = 25 g/l, ALAT en ASAT = 2.5 x ULN, creatinineklaring = 30 ml/min., CPK = 2.5 x ULN, hemoglobine = 9 g/dl

Kostenconsequentieraming van opname van trabectedine (Yondelis®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Trabectedine (Yondelis®) is als weesgeneesmiddel aangewezen en geregistreerd voor de behandeling van gevorderd weke delen sarcoom, na falen van antracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is. Gegevens over de werkzaamheid zijn voornamelijk gebaseerd op gebruik bij lipo- en leiomyosarcomen.

Weke delen sarcomen zijn kwaadaardige zwellingen in de weke delen. Deze sarcomen kunnen op allerlei plaatsen in het lichaam ontstaan. Het meest komen ze voor in de benen (40%), in de borst en de buikwand (25%), in de armen (15%) en in het hoofd/halsgebied (15%).

Er zijn verschillende typen wekedelen sarcoom. De meest voorkomende weke delen sarcomen zijn het liposarcoom, leiomyosarcoom, synovia sarcoom, maligne perifere zenuwschede tumor, (lymf)angiosarcoom, Kaposi- sarcoom en gastro-intestinale stroma tumoren.

Een betrouwbare typering van weke delen sarcoom is moeilijk en er zijn relatief grote verschillen in diagnostiek.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Op basis van gegevens van de Integrale Kanker Centra blijkt dat er jaarlijks circa 570 maal de diagnose wekedelen sarcoom gesteld wordt. Van deze patiënten hebben circa 50% metastases³ zodat er in totaal jaarlijks circa 285 patiënten in aanmerking komen voor chemotherapie. De fabrikant neemt vervolgens aan dat 85% van de patiënten in aanmerking komt voor behandeling met chemotherapie. Waar dit percentage op gebaseerd is, is niet duidelijk, ook is niet helder of deze patiënten wellicht in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine. { **Vraag aan de fabrikant**}

Van de 243 patiënten geeft de fabrikant aan dat 40% behandeld wordt met de combinatie van doxorubicine en ifosfamide en dat dit bij 60% van de patiënten faalt.

De overige 60% ontvangt volgens de fabrikant monotherapie met doxorubicine of ifosfamide waarvan 60% faalt. Deze falende patiënten zijn volgens de fabrikant alsnog op combinatietherapie aangewezen. Van de mensen die na gefaald te hebben op monotherapie overgestapt zijn op combinatietherapie faalt volgens de fabrikant slechts 25% .

Waar deze aannamen met betrekking tot behandelingschema's en responspercentages op gebaseerd zijn, is niet duidelijk. Opvallend is dat van alle patiënten die meteen combinatietherapie ontvangen 40% succesvol behandeld wordt en van de patiënten die eerst monotherapie ontvangen om pas na falen hiervan over te stappen op combinatietherapie uiteindelijk wel 85% succesvol behandeld wordt. Dit impliceert dat starten met monotherapie vele malen effectiever zou zijn dan de combinatiebehandeling. Dit terwijl in de CBO-consensus: "Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen" aan monotherapie de voorkeur wordt gegeven op basis van de observatie dat combinatietherapie niet in een langere overleving resulteert en wel extra bijwerkingen geeft. Aangezien nadere onderbouwing ontbreekt kunnen bij de door de fabrikant gepresenteerde raming grote vraagtekens worden gezet. (**Vraag aan de fabrikant: onderbouwing**)

Een grove alternatieve schatting gaat ervan uit dat circa 80% van de patiënten behandeld worden met eerstelijns chemotherapie met doxorubicine en/of ifosfamide en hierop vervolgens falen. Met doxorubicine en ifosfamide worden weliswaar responses gezien, maar van deze behandelingen is geen effect op de overleving gezien.

Dit betekent dat er dan circa 225 patiënten in aanmerking komen voor behandeling.

Kosten en duur van gebruik

De aanbevolen dosering van trabectedine bedraagt 1,5 mg/m² lichaamsoppervlak per drie weken. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,7 m² bedraagt de gemiddelde dosering 2,55 mg per drie weken. In de klinische studies werden tot nu toe circa 4-8 doses per patiënt toegediend. Een flacon met 0,25 mg trabectedine kost € 530,- . Een flacon met 1 mg kost € 1994,-

. Gemiddeld kost een enkele dosis van 2,55 mg € 5578,- (A.I.P.). Uitgaande van vier voorschriften per patiënt bedragen de gemiddelde totale kosten per patiënt circa € 23.650,- tot € 47.300,- per jaar.

3. Kostenconsequentieraming

Wanneer alle patiënten die potentieel in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine ook daadwerkelijk met trabectedine behandeld worden ontstaan er meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze bedragen naar schatting circa 13,3 miljoen euro op jaarbasis.

4. Referenties

1. EPAR trabectedine (Yondelis®)
2. Farmacotherapeutisch rapport trabectedine (Yondelis®)
3. Cassidy et al. Oxford handbook of Oncology, second edition , Oxford University Press 2006.