

Vraagstelling doelmatigheidstoets bevacizumab (Avastin®) bij gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel bevacizumab (Avastin®) in combinatie met interferon alfa-2a voor de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van bevacizumab, in combinatie met interferon alfa-2a, in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. Daarbij gaat het om twee subgroepen: <ul style="list-style-type: none">• goede en intermediaire prognostische patiënten met alleen longmetastases (subgroep 1);• goede en intermediaire prognostische patiënten die falen op een behandeling met sunitinib (subgroep 2).
Vergelijkende behandeling	Interferon alfa-2a (subgroep 1) of sunitinib (subgroep 2)
Effectiviteit	Het aantal gewonnen (progressievrije) levensmaanden en -jaren.
Kosten	Maatschappelijke perspectief; directe medische kosten en indirect niet-medische kosten worden meegenomen. Direct niet-medische kosten zijn relatief laag en worden niet meegenomen.
Tijdshorizon	Tijdshorizon is levenslang.
Incrementele kosteneffectiviteit	Kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen per gewonnen (progressievrije) levensjaar).
Model (t=0 jaar)	Voor de doelmatigheidsindicatie is geen gebruik gemaakt van een farmaco-economisch berekening op basis van een besliskundig- of Markov model. Alle berekeningen zijn uitgevoerd in een eenvoudige rekenmodel.
Doelmatigheidsindicatie	Op basis van de totale behandelkosten en de totale progressievrije overleving voor de behandeling met bevacizumab en interferon alfa-2a en interferon alfa-2a alleen uit de BO17705 registratiestudie komen de incrementele kosten per gewonnen maand overleving op €8.311 en op €99.732 per gewonnen progressievrij levensjaar. Voor de vergelijking met sunitinib in de sunitinib 'intolerante' patiënten worden bij een vergelijkbare effectiviteit de meerkosten van bevacizumab en interferon alfa-2a op €21.569 geschat.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van bevacizumab in combinatie met

interferon alfa-2a in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

**Gegevensverzameling
doelmatigheid**

Gegevens zullen via prospectief en retrospectief statusonderzoek worden verzameld van patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom met een goede tot intermediaire prognose. Daarnaast zullen gegevens van patiënten uit de klinische studie (BO17705) worden gebruikt om de doelmatigheid na drie jaar mede te bepalen. Tenslotte zullen kwaliteit van leven gegevens en productiviteitsgegevens, indien mogelijk, via cross-sectioneel onderzoek worden verzameld.

Uit het prospectief en retrospectief statusonderzoek, de klinische studie en cross-sectioneel onderzoek zal informatie worden verzameld over:

- patiëntkenmerken;
- effectiviteit op basis van de klinische studie. Gegevens zullen met name over overleving, progressie en tumor respons verzameld;
- kwaliteit van leven wordt op basis van additioneel cross-sectioneel onderzoek in een aantal behandelingsgroepen bepaald;
- behandelkenmerken (uit het prospectieve en het retrospectief statusonderzoek) zoals:
- medische consumptie (met behulp van retrospectief statusonderzoek) zoals;
- productiviteitsverliesgegevens zullen mogelijk cross-sectioneel verzameld worden.

**Gegevensverzameling
doeltreffende toepassing**

De aanvrager zal de doeltreffende toepassing van bevacizumab in de dagelijkse praktijk bestuderen met behulp met het prospectief databaseonderzoek en retrospectief statusonderzoek. Daarbij zullen de volgende gegevens worden verzameld:

- patiëntkenmerken;
- effectiviteit;
- behandelkenmerken.

Model (t=3 jaar)

Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar zal gebruik worden gemaakt van een farmaco-economisch rekenmodel met de volgende uitgangspunten:

- Markov model;
- analyseperiode is van start behandeling tot overlijden;
- tijdshorizon is levenslang;
- primaire uitkomstparameter is totale overleving, secundaire uitkomstparameter is QALY;
- kostenwaardering op basis van de FE richtlijnen en handleiding voor kostenonderzoek;
- medische zorgconsumptie wordt bepaald op basis van het statusonderzoek;
- nader te bepalen aannames.

**Duur
gegevensverzameling**

Gedurende de periode van drie jaar zullen zoveel mogelijk gegevens worden verzameld.

Randvoorwaarden en knelpunten

- het kleine aantal patiënten dat zal worden behandeld met bevacizumab. Dit kan de verzameling van voldoende patiënten voor het uitkomstenonderzoek bemoeilijken;
- de beschikbaarheid van internationale data voor de bepaling van de effectiviteit;
- participatie van behandelcentra en artsen aan de dataverzameling;
- het gebruik van de Motzer score om de prognose van de patiënten te typeren;
- verschuivingen in de behandelstrategieën;
- beschikbaarheid van relevante gegevens over kwaliteit van leven en productiviteitsverlies.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

De bepaling van de doelmatigheid na drie jaar wordt mede gebaseerd op één klinische studie:

- BO17705. Bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a versus interferon alfa-2a alleen.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor bevacizumab bij gevorderd en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom nadere uitwerking behoeft op een aantal punten;

- de doelmatigheidsindicatie is onvoldoende onderbouwd. Dat betekent dat de doelmatigheidsindicatie niet kan worden gebruikt om de kritische parameters vast te stellen voor het uitkomstenonderzoek.
- de aanvrager zal een op de indicatie gebaseerde registratie moeten opbouwen waarbij alle patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom die mogelijk met de combinatie van bevacizumab en interferon alfa-2a worden behandeld, worden opgenomen.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van bevacizumab (Avastin®) in combinatie met interferon alfa-2a als eerstelijns behandeling voor de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. De aanvrager is de NVZ. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van bevacizumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor bevacizumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid van bevacizumab voor de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

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

- literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit ;
- onderzoeksvraag;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar;
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing;
- uitvoerbaarheid, randvoorwaarden en knelpunten;
- bestaand en lopend onderzoek.

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

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

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van bevacizumab uitgevoerd in PubMed, EuronHEED en een interne Roche zoekmachine (januari 2008). Op basis van de zoektermen 'bevacizumab' or 'avastin' en 'renal cell carcinoom' in combinatie met de zoektermen 'cost-utility', 'cost-effectiveness', 'cost-benefit', 'treatment costs' and 'utilities' werden geen referenties gevonden die betrekking hadden op de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. In februari 2008 is dit specifieke literatuuronderzoek met dezelfde zoektermen nogmaals uitgevoerd voor de vergelijkende behandelingen (sunitinib en interferon alfa). Ook in dit geval werden geen relevante referenties gevonden. De CFH heeft op 11 maart 2008 een additioneel literatuuronderzoek in PubMed, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'bevacizumab' or 'Avastin' or 'sunitinib' or 'Sutent' or 'interferon alfa' and 'renal cell carcinoma' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'quality of life' or 'utility' or 'cost-utility', 'cost-effectiveness', 'cost-benefit' en 'treatment costs'. Dit leverde een viertal

relevante publicaties^{4,7} op voor de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. Deze referenties bevatten met name informatie over de relatie tussen de interferon alfa behandeling en de kwaliteit van leven van de behandelde patiënten. Mogelijk kunnen deze publicaties gebruikt worden om de bepaling van de kwaliteit van leven in deze vraagstelling doelmatigheidstoets vorm te geven.

Tenslotte refereert de aanvrager aan lopende aanvragen bij de NICE met betrekking tot de evaluatie van verschillende nieuwe producten, zoals bevacizumab en sunitinib voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom en geeft aan dat de Scottisch Medicines Consortium (SMC) negatief heeft geadviseerd over de opname van sunitinib voor deze indicatie in haar richtlijnen. Daarbij moet worden opgemerkt dat dit negatieve advies veroorzaakt is door het niet binnen de gestelde termijnen indienen van een dossier door de fabrikant.

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

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van bevacizumab in de Beleidsregel Dure geneesmiddelen in de (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van bevacizumab op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in de onderzoeksopzet van de vraagstelling, waarbij een eerste schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor bevacizumab voor de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom wordt afgegeven in paragraaf 5.5. Daarnaast heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven hoe de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk zal worden vastgesteld na drie jaar.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager voldoende onderscheid heeft gemaakt tussen een doelmatigheidsindicatie en een bepaling van de doelmatigheid na drie jaar.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in paragraaf 5.5 van de vraagstelling doelmatigheidstoets.

4.1. Patiëntenpopulatie

De populatie die gebruikt is voor de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op de registratiestudie BO17705⁸ waarbij in een gerandomiseerde dubbelblind fase III onderzoek patiënten met gemetastaseerde niercelcarcinoom met een overwegend goed tot gemiddeld prognostisch risico (aandeel patiënten met een slechte prognose < 10%) zijn opgenomen.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is in eerste instantie bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a vergeleken met interferon alfa-2a alleen. Het gaat hierbij om patiënten met een goede tot intermediaire prognose (gebaseerd op de Motzer score)⁹ en alleen longmetastases. Daarnaast is er een alternatief scenario waar bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a wordt vergeleken met sunitinib alleen. Hierbij gaat het om patiënten met een goede tot intermediaire respons die 'intolerant' zijn voor behandeling met sunitinib.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaat genoemd bij de doelmatigheidsindicatie is de progressievrije overleving. Deze is bepaald op basis van de BO17705⁸ studie en wordt uitgedrukt in het aantal progressievrije maanden/jaren. Op basis van de verschillen tussen de progressievrije overleving bij de behandeling met en zonder bevacizumab en de kosten van de geneesmiddelen en de bijbehorende toediening wordt de IKER berekend. Andere medische kosten worden in deze berekening niet meegenomen. Aansluitend wordt op een vergelijkbare manier de IKER berekend waarbij bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a wordt vergeleken met sunitinib.

4.4. Tijdshorizon

Voor deze kosteneffectiviteitsanalyse is geen farmaco-economisch rekenmodel gebruikt met een duidelijk gedefinieerde tijdsperiode, maar zijn de incrementele kosten gedurende de behandeling afgezet tegen de gewonnen progressievrije levensmaanden/jaren. Tijdshorizon is gemiddeld 13 maanden, dat is de gemiddelde vervolgduur van de BO17705 studie.⁸

4.5. Model

De kosteneffectiviteit zoals wordt berekend in de doelmatigheidsindicatie gaat niet uit van een farmaco-economisch rekenmodel maar wordt bepaald door het aantal maanden/jaren progressievrije overleving te vergelijken tussen behandeling met bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a en interferon alfa-2a alleen. Vervolgens worden de incrementele kosten voor de behandeling met bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a in vergelijking met alleen interferon alfa-2a gedeeld door het verschil in maanden/jaren progressievrije overleving tussen bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a en interferon alfa-2a. Een overeenkomstige berekening wordt uitgevoerd voor de vergelijking tussen bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a en sunitinib.

4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De aanvrager berekent op basis van de beschreven gegevens de incrementele kosten per gewonnen maand progressievrije overleving. Op basis van de totale behandelkosten en de totale overleving voor de bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a en interferon alfa-2a alleen komen de incrementele kosten per gewonnen progressievrije maand overleving op €8.311 en op €99.732 per gewonnen progressievrij levensjaar. In het geval van de vergelijking tussen sunitinib en bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a wordt aangenomen dat de effectiviteit vergelijkbaar is en wordt dus alleen een kostenverschil berekend. Dit verschil wordt geschat op €21.569 extra kosten voor de combinatie van bevacizumab en interferon alfa-2a per patiënt.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie onvoldoende onderbouwd is. Voornaamste kritiekpunten zijn:

- de CFH ziet op dit moment een plaats voor de combinatie van bevacizumab en interferon alfa-2a in de eerstelijnsbehandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom bij patiënten met een goede of intermediaire prognose. Onderscheid in patiënten met alleen longmetastases is daarom niet relevant;
- de primaire uitkomstmaat moet het totale aantal gewonnen levensjaren zijn; de resultaten uit de BO17705 studie⁸ geven mogelijke aanwijzingen dat de winst in totale overleving voor bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a in vergelijking tot interferon alfa-2a kleiner is dan de winst in progressievrije maanden;
- daarnaast mist de doelmatigheidsindicatie ook informatie over de mogelijke winst in QALY's;
- er wordt geen gebruik gemaakt van een farmaco-economisch rekenmodel, in de berekening van de incrementele kosten per gewonnen progressievrij jaar worden alleen de kosten van de geneesmiddelen meegenomen. Mogelijke baten als gevolg van een respons op de behandeling maar ook kosten als gevolg van bijwerkingen worden niet meegenomen.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager wil zowel prospectief en retrospectief statusonderzoek als cross-sectioneel onderzoek uitvoeren. Gegevens over de patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom die met bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a worden behandeld zullen prospectief worden verzameld. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat retrospectieve gegevens zullen worden verzameld van patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom die met interferon alfa-2a alleen of sunitinib zijn behandeld. Aanvullend geeft de aanvrager aan dat gegevens over de productiviteit en kwaliteit van leven mogelijk cross-sectioneel kunnen worden bepaald. Tenslotte stelt de aanvrager voor om de klinische studies, met name de BO17705 studie⁸, te gebruiken om de gegevens over totale overleving te verzamelen.

5.1. Patiëntenpopulatie

De aanvrager geeft aan dat de populatie waarvoor na drie jaar de doelmatigheid wordt bepaald patiënten bevat met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom die in aanmerking komen voor behandeling met bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen twee subgroepen:

- patiënten met een goed tot gemiddeld risicoprofiel en longmetastases;
- patiënten met een goed tot gemiddeld risicoprofiel die falen op sunitinib.

De aanvrager geeft aan dat op basis van de schatting van het aantal patiënten in de kostenprognose jaarlijks 40 patiënten in beide subgroepen in aanmerking komen voor behandeling met bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a. Op basis van een

inclusieperiode van anderhalf jaar hoopt de aanvrager 60 patiënten voor beide subgroepen te kunnen includeren.

5.2. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de patiënten die met interferon alfa-2a alleen of met sunitinib worden behandeld als vergelijkende behandeling worden meegenomen. Gegevens over deze patiënten kunnen volgens de aanvrager worden verzameld in retrospectief statusonderzoek. Het aantal patiënten waarover informatie wordt verzameld is vergelijkbaar aan het aantal patiënten met bevacizumab in de verschillende subgroepen; er zullen voor 60 patiënten met interferon alfa-2a alleen en 60 patiënten met sunitinib gegevens worden verzameld.

5.3. Duur gegevensverzameling

Minimale vervolgduur voor de patiënten is één jaar en de inclusieperiode is anderhalf jaar. Dat betekent dat de duur van de gegevensverzameling maximaal drie jaar zal zijn.

5.4. Gegevens uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft de gegevens die verzameld worden in het statusonderzoek, het cross-sectioneel onderzoek en de klinische studie om uiteindelijk na drie jaar de doelmatigheid te bepalen. Dat zijn:

- patiëntkenmerken zoals:
 - leeftijd;
 - geslacht;
 - diagnose inclusief Motzer score;
 - relevante co-morbiditeiten;
 - andere prognostische factoren;
 - datum van overlijden (indien van toepassing);
- effectiviteit zoals:
 - overleving, wordt bepaald op basis van BO17705 gegevens die eind 2008 beschikbaar komen;
 - progressie en tumor respons (in statusonderzoek patiënten die met bevacizumab worden behandeld);
- kwaliteit van leven wordt op basis van additioneel cross-sectioneel onderzoek in overleg met Werkgroep Immunotherapie Nederland Oncologie in een aantal behandelingsgroepen bepaald. Voor sunitinib zijn deze gegevens al beschikbaar en verzameld aan de hand van drie kwaliteit van leven vragenlijsten (FACT-G (Functional Assessment of Cancer therapy – General, FKSI (Functional Assessment of Cancer therapy – Kidney symptoms) en EQ-5D. Voor IFN alfa worden deze gegevens te zijner tijd ook verwacht aangezien in de studie met sunitinib, waar deze gegevens verzameld werden, interferon alfa-2a de vergelijkende behandeling was. In overleg met de beroepsgroep (WIN-O) zal de aanvrager bekijken in hoeverre het mogelijk is om tijdens het uitkomstenonderzoek met behulp van de bovenstaande drie vragenlijsten additionele informatie te verzamelen over de kwaliteit van leven en deze te gebruiken voor het berekenen van utiliteit;
- behandelkenmerken (uit het prospectieve en het retrospectief statusonderzoek) zoals:
 - dosis;
 - frequentie;
 - duur;
 - redenen voor staken behandeling;
 - switchen;
- medische consumptie (met behulp van retrospectief statusonderzoek) zoals:
 - behandeling (inclusief voor behandeling bijwerkingen en co-medicatie);
 - aantal poliklinische- en ziekenhuisbezoeken;
 - diagnostische- en laboratoriumtesten en -onderzoeken.

- productiviteitsverliesgegevens zullen mogelijk cross-sectioneel verzameld worden.

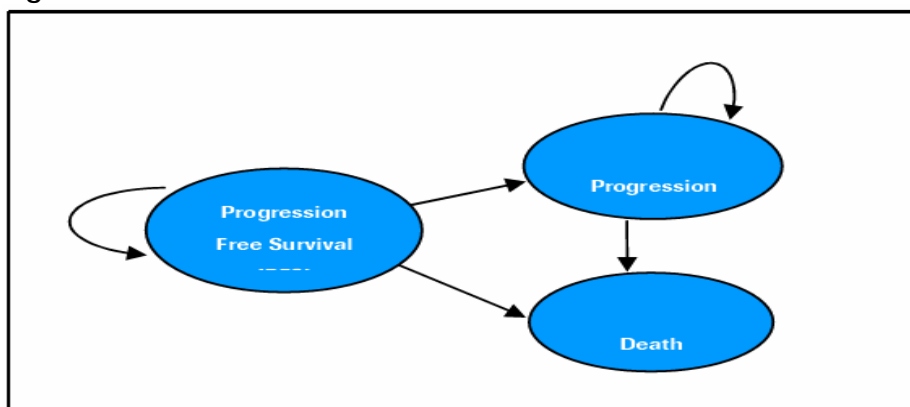
De aanvrager geeft aan dat met name de directe medische kosten zullen worden meegenomen.

5.5. Model

Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar geeft de aanvrager aan dat een farmaco-economisch rekenmodel zal worden ontwikkeld met de volgende eigenschappen:

- Markov model (zie figuur 1);
- gezondheidstoestanden zijn progressievrij, progressie en overlijden;
- De cyclus lengte in het model is één maand. De model cycli zijn niet identiek aan de behandelcycli in studie BO17705. Een behandelcyclus in de klinische trial was 2 weken, overeenkomend met 2,17 behandelcycli per Markov cyclus. Aangezien progressie en overlijden op ieder moment kunnen optreden zullen half-cycle correcties worden toegepast in het model, gebaseerd op het rekenkundige gemiddelde per interval ($S(t-1)$ en $S(t)$).
- vergelijkende behandeling is interferon alfa-2a of sunitinib;
- tijdshorizon is levenslang, patiënten worden gevolgd van de eerstelijnsstart behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom tot het moment van overlijden;
- perspectief is maatschappelijk;
- effectiviteitsgegevens worden gebaseerd op basis van klinische studies, zowel progressievrije overleving (primair) en utiliteiten worden meegenomen;
- kostenwaardering vindt plaats volgens farmaco-economische richtlijnen en handleiding kostenonderzoek, medische zorgconsumptie wordt op basis van patiëntenstatussen bepaald;
- discontering vindt plaats volgens farmaco-economische richtlijnen;
- gevoeligheidsanalyses zullen probabilistisch en deterministisch worden gepresenteerd;
- model zal ook intern worden gevalideerd
- met betrekking tot de aannames en lokale aanpassingen is nog onduidelijk hoe deze in het model zullen worden verwerkt. Er zal wel rekening worden gehouden met lokale aanpassingen zoals:
 - mogelijke behandelopties en de informatie die hierover beschikbaar is;
 - doseringen en duur van behandeling;
 - Nederlandse kosten-, productiviteits- en utiliteitsgegevens.

Figuur 1: Markov Model



5.6. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De aanvrager geeft aan dat de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit na drie jaar zal plaatsvinden op basis van het farmaco-economisch model dat is beschreven in paragraaf 5.5 en de gegevens uit het uitkomstenonderzoek en de klinische studies.

5.7. Doeltreffende toepassing van bevacizumab in de dagelijkse praktijk

De gegevensverzameling zoals die in paragraaf 5.4 wordt beschreven kan ook worden gebruikt om de doeltreffende toepassing vast te stellen. Het gaat hier met name om:

- patiëntkenmerken;
- effectiviteit;
- behandelkenmerken.

Zie voor meer detail paragraaf 5.4.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat bij de opzet van het uitkomstenonderzoek een aantal punten aandacht behoeven:

- het onderscheid tussen de bepaling van de doelmatigheid, waarvoor het Markov model zal worden gebruikt, en doeltreffende toepassing is onduidelijk beschreven. De gegevens die in het uitkomstenonderzoek zullen worden verzameld (zie paragraaf 5.4) zullen voornamelijk worden gebruikt om de doelmatigheid te bepalen. Daarnaast zullen een aantal van deze gegevens, zoals patiëntkenmerken, effectiviteit en behandelkenmerken worden gebruikt om de doeltreffende toepassing te bepalen;
- de aanvrager zal een op de indicatie gebaseerde registratie moeten opbouwen waarbij alle patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom, die mogelijk met bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a worden behandeld, worden opgenomen.

6. Uitvoerbaarheid, knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager noemt in de vraagstelling doelmatigheidstoets een aantal knelpunten die de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek kunnen beïnvloeden. Van invloed kunnen met name zijn:

- het kleine aantal patiënten dat zal worden behandeld met bevacizumab. Dit kan de verzameling van voldoende patiënten voor het uitkomstenonderzoek bemoeilijken;
- de beschikbaarheid van internationale data voor de bepaling van de effectiviteit;
- participatie van behandelcentra en artsen aan de dataverzameling;
- het gebruik van de Motzer score⁹ om de prognose van de patiënten te typeren;
- verschuivingen in de behandelstrategieën;
- beschikbaarheid van relevante gegevens over kwaliteit van leven en productiviteitsverlies.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek voor bevacizumab bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom uitvoerbaar is mits er voldoende deelname is van ziekenhuizen, behandelde artsen, ziekenhuisapothekers en patiënten. De knelpunten en randvoorwaarden die zijn geschetst door de aanvrager zijn relevant voor het uitkomstenonderzoek en de bepaling van de doelmatigheid en doeltreffende toepassing na drie jaar. Bij de opzet van het uitkomstenonderzoek zullen deze punten daarom extra aandacht vereisen.

7. Bestaand en lopend onderzoek

Het onderzoek zoals in de vraagstelling wordt beschreven is gebaseerd op één klinische studie, prospectief en retrospectief statusonderzoek en cross-sectioneel onderzoek. De klinische studie⁸ wordt in detail besproken in tabel 1.

Tabel 1: Beschrijving van de klinische studie waarvan de gegevens worden gebruikt voor de doelmatigheidsbepaling na drie jaar.

Studie	BO17705	
	interferon alfa-2a ¹	bevacizumab en interferon alfa-2a ²
Totaal aantal patiënten	322	327
Aantal patiënten met interferon alfa-2a dosisverlaging ³	94	124
Primair eindpunt	totale overleving	
Secundair eindpunt	progressievrije overleving (PFS), tumor respons, veiligheid	

¹interferon alfa-2a 9 MIU 3 keer per week, ²bevacizumab 10 mg/kg elke twee weken, ³interferon alfa-2a verlaagd tot 6 MIU of 3 MIU 3 keer per week in geval van bijwerkingen van interferon alfa-2a behandeling

Daarnaast geeft de aanvrager aan dat er een aantal andere klinische studies met bevacizumab voor de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom in ontwikkeling zijn die mogelijk ook effectiviteitsgegevens opleveren die bij de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar kunnen worden gebruikt.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat gegevens uit de beschreven klinische studie een bijdrage kunnen leveren aan de uiteindelijke berekening van de doelmatigheid na drie jaar.

8. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor bevacizumab bij gevorderd en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom nadere uitwerking behoeft op een aantal punten;

- de doelmatigheidsindicatie is onvoldoende onderbouwd. Dat betekent dat de doelmatigheidsindicatie niet kan worden gebruikt om de kritische parameters vast te stellen voor het uitkomstenonderzoek.
- de aanvrager zal een op de indicatie gebaseerde registratie moeten opbouwen waarbij alle patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom die mogelijk met de combinatie van bevacizumab en interferon alfa-2a worden behandeld, worden opgenomen.

9. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Tannir NM, Cohen L, Wang X, Thall P, Mathew PF, Jonasch E et al. Improved tolerability and quality of life with maintained efficacy using twice-daily low-dose interferon-alpha-2b: results of a randomized phase II trial of low-dose versus intermediate-dose interferon-alpha-2b in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107(9):2254-2261.
5. Bacik J, Mazumdar M, Murphy BA, Fairclough DL, Eremenco S, Mariani T et al. The functional assessment of cancer therapy -BRM (FACT-BRM): a new tool for the assessment of quality of life in patients treated with biologic response modifiers. *Qual Life Res* 2004; 13(1):137-154.
6. Atzpodiën J, Kuchler T, Wandert T, Reitz M. Rapid deterioration in quality of life during interleukin-2- and alpha-interferon-based home therapy of renal cell carcinoma is associated with a good outcome. *Br J Cancer* 2003; 89(1):50-54.

7. Kroger MJ, Menzel T, Gschwend JE, Bergmann L. Life quality of patients with metastatic renal cell carcinoma and chemo-immunotherapy --a pilot study. *Anticancer Res* 1999; 19(2C):1553-1555.
8. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605):2103-2111.
9. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2530-2540.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2008

Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab (Avastin®) bij de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel bevacizumab (Avastin®) voor de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom. De beoordeling betreft uitsluitend niet eerder behandelde patiënten met een carcinoom van het heldercellige type en een gunstige of intermediaire prognose.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is bevacizumab in combinatie interferon alfa-2a vergeleken met alleen interferon alfa-2a, sunitinib en interleukine-2. Door bevacizumab aan de behandeling met interferon alfa-2a toe te voegen, stijgt het responspercentage met ongeveer 20% en wordt de mediane progressievrije overleving met 4,8 maanden verlengd. Ten opzichte van alleen interferon alfa-2a komt op basis van indirecte vergelijking bij dezelfde patiëntengroep het effect van sunitinib voorsnog overeen met dat van de combinatie bevacizumab/interferon alfa-2a. De behandeling met bevacizumab/interferon alfa-2a leidt vooral tot het ontstaan van soms ernstige vermoeidheid en slaptte. Ook griepachtige verschijnselen, koorts, gebrek aan eetlust, misselijkheid en neusbloedingen komen vaak voor. In het bijzonder wat betreft hematologische bijwerkingen verschilt het bijwerkingenprofiel van sunitinib met dat van bevacizumab/interferon alfa-2a. Sunitinib lijkt daarnaast ook meer bijwerkingen te veroorzaken dan bevacizumab/interferon alfa-2a. Dit geldt niet alleen voor hematologische bijwerkingen maar ook voor algemene en gastro-intestinale bijwerkingen. Bij beide behandelingen kan de ernst van de bijwerkingen echter door aanpassing van de dosis sterk worden verminderd. Van de behandeling met bevacizumab/interferon alfa-2a ontbreken gegevens over het effect op de kwaliteit van leven. De kwaliteit van leven van met sunitinib behandelde patiënten is beter dan die van met alleen interferon alfa-2a behandelde patiënten. Het gebruiksgemak van de intermitterende orale behandeling met sunitinib is groter dan dat van het respectievelijk intraveneus en subcutaan toegediende bevacizumab en interferon alfa-2a.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom bij niet eerder behandelde patiënten met een gunstige of intermediaire prognose heeft bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a ten opzichte van de behandeling met alleen interferon alfa-2a een therapeutische meerwaarde. Op basis van de voorlopige effectiviteitsgegevens hebben bevacizumab/interferon alfa-2a en sunitinib bij deze patiënten een gelijke therapeutische waarde.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Bevacizumab
Samenstelling	Bevacizumab, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (25 mg/ml).
Geregistreerde indicatie	In combinatie met interferon alfa-2a is bevacizumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker.
Dosering	10 mg/kg lichaamsgewicht éénmaal per twee weken.
Werkingsmechanisme	Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam. Bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Hierdoor wordt de binding van VEGF aan de op het oppervlak van endotheelcellen aanwezige VEGFR-1 (Flt-1) en VEGFR-2 (KDR) receptoren belemmerd. De verminderde activiteit van VEGF belemmert de vorming van bloedvaten in tumoren, hetgeen de tumorgroei vertraagt.
Bijzonderheden	In combinatie met intraveneus 5-fluorouracil en folinezuur of intraveneus 5-fluorouracil/folinezuur/irinotecan is bevacizumab

	<p>in 2005 geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom. De indicatie is opgenomen in de beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'. In december 2007 heeft de CHMP positief geadviseerd over de aanvraag de registratie aan te passen tot de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker in combinatie met chemotherapie op basis van een fluoropyrimidine.</p> <p>In combinatie met paclitaxel is bevacizumab in 2007 geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Het CVZ heeft de NZa inmiddels geadviseerd deze indicatie op te nemen in de beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'.</p> <p>Als toevoeging aan palatinabevattende chemotherapie, is bevacizumab in 2007 geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met niet-resecteerbaar, gevorderd, gemetastaseerd of gerecidiveerd niet-kleincellige longkanker, anders dan met overheersende plaveiselcel histologie. Het CVZ heeft de NZa inmiddels geadviseerd het gebruik van bevacizumab in combinatie met carboplatine en paclitaxel op te nemen in de beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'.</p>
--	--

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Niercelkanker beslaat 2% van het totale aantal nieuwe gevallen van kanker. Bij volwassenen is niercelcarcinoom de meest voorkomende vorm (> 90%). De overige 10% betreffen onder andere sarcomen en lymfomen. Ongeveer 75-85% van de niercelcarcinomen worden histologisch tot het 'heldercellige type' gerekend. Niertumoren zijn meestal sterk doorbloed en metastaseren in het bijzonder naar de longen maar ook naar het skelet, lymfklieren en bijniere (Cohen 2005¹; Cassidy et al. 2006²; Richtlijn niercelcarcinoom 2006³; Mulders et al. 2008⁴).

De incidentie van niercelcarcinoom bedraagt ongeveer 11 per 100.000 mannen en 6 per 100.000 vrouwen. In 2003 waren er in Nederland 1532 geregistreerde nieuwe gevallen, waarvan 921 mannen en 611 vrouwen (VIKC kankerregistratie⁵). Niercelcarcinomen komen het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar. Bij 25 tot 30% van de patiënten is op het moment van diagnose de tumor gemetastaseerd (ca. 650 patiënten per jaar). Gemetastaseerd niercelcarcinoom heeft een slechte prognose. De mediane overleving bedraagt 6 tot 10 maanden en de 2-jaarsoverleving ligt tussen 10 tot 20%. De mortaliteit bedraagt per jaar ongeveer 7 per 100.000 mannen en 3 per 100.000 vrouwen¹⁻⁵.

Verwijdering van de aangetaste nier (nephrectomie) is de eerste keus bij de (in intentie curatieve) behandeling van niercelcarcinoom in de stadia I tot en met III. In deze stadia is de aandoening beperkt tot de nier. Ter verlichting van symptomen kan ook bij patiënten met metastaseringen (stadium IV) de aangetaste nier worden verwijderd. Ter verbetering van het behandelresultaat kan nephrectomie ook voorafgaand aan de behandeling met een cytokine worden toegepast¹⁻⁴ (Coppin et al. 2004⁶).

Chemotherapie met klassieke cytostatica is ineffectief gebleken bij de behandeling van gevorderd (= gemetastaseerd, lokaal gevorderd en/of inoperabel) niercelcarcinoom door de sterke mate waarin de carcinomen tegen verschillende cytostatica resistent zijn. Hoewel niercelcarcinomen hormoonreceptoren tot expressie brengen is ook hormonale therapie weinig effectief gebleken. Het anabole effect van de behandeling kan echter van nut zijn¹⁻⁴.

Immuuntherapie met de cytokines interferon-alfa (interferon alfa-2a; Roferon-A®) en interleukine-2 (Proleukin®) was tot voor kort de meest gebruikelijke behandeling van gevorderd heldercellig niercelcarcinoom. Het werkingsmechanisme van interferon alfa-2a berust onder meer op direct antiproliferatieve effecten op de tumorcellen zelf, een verhoogde antitumoractiviteit van de 'natural killer' cellen en andere lymfocyten, verhoogde expressie van humane leukocyten antigenen klasse I op de tumorcellen en remmende effecten op de angiogenese^{1-3,7}. Interleukine-2 heeft een regulerend effect op de immuunrespons en vermindert de groei en verspreiding van tumoren⁸. In Nederland wordt vrijwel alleen gebruik gemaakt van interferon alfa-2a^{3,4}. In de VS is interferon alfa-2a niet geregistreerd voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom en was tot voor kort hooggedoseerd interleukine-2 de standaardbehandeling¹. Vooral vanwege het reproduceerbare behandelresultaat en omdat het middel relatief goed wordt verdragen, is bij het klinisch onderzoek naar nieuwe middelen als bevacizumab, sunitinib en temsirolimus, interferon alfa-2a echter als referentiebehandeling gebruikt (Motzer et al. 2001⁹).

Aan de hand van een aantal risicofactoren kan worden bepaald welke patiënten voor een behandeling met een cytokine in aanmerking komen en wat hun prognose is¹⁻⁴. De meest gebruikte algemene indeling, de MSKCC score, is gebaseerd op de behandelresultaten van 670 patiënten die in de periode 1975-1996 met chemotherapie of met cytokines werden behandeld (Motzer et al. 1999¹⁰)(tabel 1) maar blijkt in het bijzonder op te gaan voor met interferon alfa-2a behandelde patiënten⁹. Uit verdere analyse is duidelijk geworden dat ook het aantal weefsels met metastasen en een voorafgaande radiotherapeutische behandeling onafhankelijke risicofactoren zijn⁹(Mekhail et al. 2005¹¹; Donskov & Von der Haase 2006¹²). Op basis van de MSKCC indeling zijn specifieke prognostische modellen ontwikkeld voor de behandeling met interferon alfa-2a, interleukine-2 en VEGF-blokkerende middelen^{11,12}(Leibovich et al. 2003¹³; Choueiri et al. 2007¹⁴).

Tabel 1. Prognostische kenmerken keuze cytokinetherapie (Motzer et al. 1999¹⁰; Mekhail et al. 2005¹¹).

Risicofactor	Prognostische groep	Mediane overleving ^{4,5}
Geen eerdere verwijdering van de door tumor aangetaste nier (nephrectomie)	- Gunstige prognose (geen risicofactoren aanwezig)	20 maanden
Lichamelijke conditie en functionele status als uitgedrukt door de Karnofsky score < 80% ¹	- Intermediaire prognose (1 of 2 risicofactoren aanwezig)	10 maanden
Verhoogde serum-lactaatdehydrogenase (LDH) activiteit ²	- Ongunstige prognose (3, 4 of 5 risicofactoren aanwezig)	4 maanden
Verhoogde gecorrigeerde serumcalciumconcentratie ³		
Aanwezigheid van anemie		

¹ Karnofsky score: 100%: patiënt is normaal actief en ziekteverschijnselen zijn niet aanwezig; 80%: ontplooiën van normale activiteit kost enige moeite, ziekteverschijnselen zijn waarneembaar; 70%: patiënt kan voor zichzelf zorgen maar is niet meer in staat tot normale activiteit of werken².

² serum-LDH > 1,5 maal de bovengrens van het referentiegebied.

³ concentratie vrij, niet-albumine gebonden calcium.

⁴ MSKCC voor alleen met interferon alfa-2a behandelde patiënten: 30, 14 en 5 maanden⁹.

⁵ MSKCC 'extended': overlevingsduur voor deze groepen: 29, 15 en 4,5 maanden¹¹ of: mediaan niet bereikt, 19 en 15 maanden¹².

Tot voor kort waren er vrijwel geen gegevens beschikbaar van goed opgezette, vergelijkende onderzoeken met cytokines^{1,3,4,6}. Bij ongeveer 15% van de patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom leidt de behandeling met interferon alfa-2a tot een partiële respons. Het betreft voornamelijk patiënten met een gunstige prognose zonder risicofactoren en met longmetastasen. In een meta-analyse werd voor een grotendeels niet gedifferentieerde groep patiënten een gemiddelde duur van de mediane algehele overleving van ongeveer 13 maanden berekend^{1-4,6}. Op basis van de resultaten van een viertal vergelijkende onderzoeken bleek interferon alfa-2a effectiever te zijn dan controlebehandelingen met onder meer medroxyprogesteron en vinblastine waarbij het verschil in de duur van de mediane algehele overleving varieerde van nul tot zeven maanden⁶. Patiënten met een gunstige prognose zouden ook met interleukine-2 kunnen worden behandeld¹⁻⁴. Ook voor deze behandeling ligt het responspercentage rond de 15%. In tegenstelling tot de behandeling met interferon alfa-2a, lijkt bij ongeveer 5% van de met hooggedoseerd interleukine-2 behandelde patiënten een soms duurzame complete respons te kunnen worden bereikt^{1-3,6} (Yang et al. 2003¹⁵; McDermott et al. 2005¹⁶; Yang & Childs 2006¹⁷; McDermott 2007¹⁸). Het gebruik van hooggedoseerd interleukine-2 wordt echter beperkt door de vaak ernstige hematologische bijwerkingen en het optreden van het capillaire lek syndroom^{1-3,8,15-18}. Bij andere

vormen van niercelcarcinoom dan het heldercellig zijn interferon alfa-2a en interleukine-2 niet of nauwelijks werkzaam^{1-3,6}.

Met de introductie van de tyrosinekinaseremmers sunitinib (Sutent®) en sorafenib (Nexavar®) in 2006 is de behandeling van gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom tot verdere ontwikkeling gekomen¹⁴ (De Mulder et al. 2008¹⁹). Van deze weesgeneesmiddelen is alleen sunitinib onderzocht bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom. Het betrof alleen patiënten met een gunstige of intermediaire prognose. Hoewel nog geen gegevens over algehele overleving beschikbaar zijn, was het voorlopig bereikte behandelresultaat aanmerkelijk beter dan dat van interferon alfa-2a (Motzer et al. 2007²⁰). Temsirolimus (Torisel®) remt het natuurlijke doeleiwit voor het rapamycine-complex 1 kinase (mTOR) dat betrokken is bij de translatie van mRNA van bij processen als proliferatie, overleving, mobiliteit en angiogenese betrokken eiwitten^{19,21}. Recent gepubliceerde resultaten van een fase III onderzoek geven aan dat dit middel bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom en een slechte prognose effectiever is dan interferon alfa-2a²¹ (Hudes et al. 2007²²).

Op basis van de met cytokines en sunitinib bereikte behandelresultaten kwamen de auteurs van de 'richtlijn niercelcarcinoom' in een aanvullende bespreking tot de conclusie dat niet eerder behandelde patiënten met een gunstige prognose en alleen longmetastasen als eerste met interferon alfa-2a zouden moeten worden behandeld en mogelijk in sommige specifieke gevallen met interleukine-2¹⁹. Dit standpunt werd echter opgesteld voordat de combinatie van interferon alfa-2a met bevacizumab was geregistreerd. Voor patiënten met een intermediaire prognose wordt een behandeling met sunitinib aanbevolen. Een uitzondering hierop zijn patiënten bij wie de aandoening primair is gemetastaseerd en bij wie de metastasering tot de longen is beperkt. Ook voor deze patiënten zou een behandeling met interferon alfa-2a de eerste keus zijn. In tegenstelling tot temsirolimus zijn de hierboven genoemde middelen voor de behandeling van patiënten met een slechte prognose niet of minder geschikt (interferon alfa-2a en interleukine-2) of hiervoor niet onderzocht^{19,20,21}.

De activiteit van bevacizumab en tyrosinekinaseremmers komt onder meer voort uit de sterke vaatvorming bij de ontwikkeling van het heldercellige niercelcarcinoom. Deze is meestal het gevolg van het niet-functioneren van het VHL-eiwit waardoor in het nierweefsel de hypoxie-induceerbare factor-1 (HIF-1) niet wordt afgebroken. De ophoping van de transcriptiefactor HIF-1 leidt tot de activatie van een aantal genen die de aanmaak van zowel de vaatvorming als de tumorgroei bevorderende eiwitten zoals de VEGF, de plaatjesgroeifactor (PDGF), de epidermale groeifactor (EGF) en de stamcelfactor (SCF) reguleren. Receptoren van deze eiwitten bevinden zich op vasculaire endotheelcellen (VEGF, PDGF) en tumorcellen. Stoffen die VEGF binden (bevacizumab) of die de in de signaaloverdrachtsystemen van deze receptoren aanwezige kinasen blokkeren, hebben zowel een direct als indirect remmend effect op de tumorgroei^{1,14,19} (Brugarolas 2007²³).

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Op basis van de registratie en het aanbevolen gebruik van de bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderd heldercellig niercelcarcinoom te gebruiken middelen bestaat de vergelijkende behandeling uit interferon alfa-2a en sunitinib.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van het EPAR²⁴, de IB tekst²⁵, en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 3 maart 2007 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): bevacizumab, interferon alfa-2a, IFNa, IFNb, interleukin-2, IL-2, sorafenib, sunitinib, renal cell cancer en RCC. Het onderzoek leverde enkele aanvullende referenties op^{6,9,18,33}.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van bevacizumab in combinatie met Interferon alfa-2a is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De werkzaamheid van antineoplastische middelen bij de behandeling van solide tumoren wordt doorgaans beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD), en progressie van de ziekte

(PD) (Therasse et al. 2000²⁶). Het responspercentage ('overall response rate') is de som van het percentage complete en de partiële respons²¹. De (mediane) tijd tot progressie en de (mediane) progressievrije overleving gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) algehele overleving is hiervoor de definitieve maat (CHMP guideline 2005²⁷).

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

De registratie van bevacizumab (10 mg/kg, IV, iedere 2 weken) in vaste combinatie met interferon alfa-2a (9 MIU zonodig te verlagen tot 6 of 3 MIU, SC, 3x per week gedurende maximaal 52 weken) is voornamelijk gebaseerd op de voorlopige resultaten van het gerandomiseerde en dubbelblind uitgevoerde BO17705E (AVOREN) fase III onderzoek bij volwassen patiënten met gevorderd, niet eerder met cytokines of chemotherapie behandeld heldercellig niercelcarcinoom bij wie de aangetaste nier was verwijderd²⁴(Escudier et al. 2007²⁸). Een Karnofsky score van meer dan 70%, een nog redelijke orgaanfunctie en de afwezigheid van hersenmetastasen waren verdere vereisten voor deelname. De behandeling werd voortgezet tot het optreden van progressie. Primair eindpunt van het onderzoek was de algehele overleving, secundaire eindpunten waren onder meer de progressievrije overleving, het responspercentage en de tijd tot progressie. De in dit rapport besproken resultaten hebben betrekking op een in september 2006 uitgevoerde interim-analyse, ongeveer één jaar na het sluiten van het onderzoek waarbij 56% van het voor de analyse van het primaire eindpunt vereiste aantal sterfgevallen was bereikt^{24,28}.

De gemiddelde leeftijd van de met bevacizumab en interferon alfa-2a (NITT=327) of met alleen interferon alfa-2a (NITT=322) behandelde patiënten was 60 jaar. De meeste patiënten, overwegend mannen (ca. 70%), hadden een Karnofsky score van 90 of meer (ca. 75%) en behoorden op basis van de Motzer score (tabel 1) tot de groep met een intermediaire (ca. 56%) of gunstige (ca. 28%) prognose (tabel 2). Bij het afbreekpunt van de hier besproken evaluatie was bij 31% van de patiënten uit de met bevacizumab en interferon alfa-2a behandelde groep de één jaar durende behandeling met interferon alfa-2a voltooid. De mediane duur van de behandeling met bevacizumab en interferon alfa-2a (in combinatie) bedroeg respectievelijk 9,7 maanden en 7,8 maanden^{24,28}.

De combinatiebehandeling leidde bij 31% van de patiënten tot een overwegend partiële respons (30%). Bij ongeveer 46% stabiliseerde de ziekte zich (tabel 2). De behandeling met alleen interferon alfa-2a resulteerde slechts bij 13% van de patiënten in een eveneens overwegend partiële respons (11%). Bij ongeveer de helft leidde de behandeling met interferon alfa-2a tot stabilisatie (tabel 2). De mediane duur van de respons bedroeg respectievelijk 13,5 en 11,1 maanden^{24,28}.

De algehele overleving, het primaire eindpunt was ten tijde van de interim-analyse voor de combinatiebehandeling niet significant beter dan voor de behandeling met alleen interferon alfa-2a (tabel 2). Voor de combinatiebehandeling was de mediane duur van de algehele overleving nog niet bereikt. Voor de alleen met interferon alfa-2a behandelde patiënten bedroeg deze 19,8 maanden²⁴. Voor de combinatiebehandeling was de progressievrije overleving met een duur van respectievelijk 10,2 en 5,4 maanden significant beter dan voor de behandeling met alleen interferon alfa-2a (HR [hazard ratio] definitieve analyse: 0,63)(tabel 2). Voor de tijd tot progressie werden nagenoeg dezelfde waarden gevonden²⁴. Ook de mediane duur van de tijd tot het falen van de behandeling was significant beter (HR 0,73; 95% BI: 0,62-0,87; duur: 7,7 [6,5-10,1] vs 4,4 [3,8-5,6] maanden)²⁴. Uit een exploratieve analyse van subgroepen bleek dat de behandeling alleen effectief was bij patiënten met een gunstige of intermediaire prognose. In andere relevante subgroepen was het effect van de combinatie niet verschillend^{24,28}.

Aanvullende gegevens over de werkzaamheid en effectiviteit van bevacizumab werden verkregen uit een tweetal gerandomiseerde, dubbelblind uitgevoerde fase II onderzoeken waarvan de patiëntengroepen grotendeels overeenkomstig waren aan die van het fase III onderzoek (EPAR). In het AVF0890s onderzoek kregen 116 patiënten die eerder met interleukine-2 waren behandeld (> 90%) of die daar niet mee konden worden behandeld tweewekelijkse monotherapie met bevacizumab 3 of 10 mg/kg. Met de mediane tijd tot progressie als parameter was in vergelijking met placebo (NITT=40) de behandeling met de hoge dosering bevacizumab (NITT=39) effectiever dan die met lage dosering (NITT=37): 4,8 vs 2,5 (P<0,001) vs 3,0 vs 2,5 maanden (P=0,041). In de drie armen was de overleving niet significant verschillend. Een (partiële) respons werd alleen bij vier met de hoge dosering bevacizumab behandelde patiënten waargenomen²⁴ (Yang et al. 2003²⁹).

Tabel 2. Werkzaamheid en effectiviteit van bevacizumab/interferon alfa-2a en sunitinib bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (Escudier et al. 2007²⁸; EPAR bevacizumab²⁴; Motzer et al. 2007²⁶).

Patiënten-Resultaten/ Behandeling	Bevacizumab/ interferon alfa-2a	Sunitinib	Interferon alfa-2a	
			AVOREN	NCT00098657 ¹
Aantal (ITT)	327	375	322	375
Leeftijd (mediaan + bereik)	61 (30-82)	62 (27-87)	60 (18-81)	59 (34-85)
Gunstige prognose (%)	27 ²	38 ³	29 ²	34 ³
Intermediaire prognose (%)	56 ²	56 ³	56 ²	59 ³
Behandelresultaat				
Responspercentage (%) ⁴	31	37	13	9
- complete respons	1	<1	2	0
- partiële respons	30	36	11	9
- stabiele ziekte	46	47	50	57
- progressie	20	16	33	34
Progressievrije overleving (HR [95% BI])	0,63 (0,52-0,75)	0,42 (0,33-0,52)		
Mediane progressievrije overleving (maanden [95% BI])	10,2 (7,8-11,1)	11,0 (9,9-11,8) ⁵	5,4 (4,1-5,7)	4,0 (3,8-5,6) ⁵
Algehele overleving (HR [95% BI]) ⁶	0,62 (0,79-1,02)	0,65 (0,45-0,94)		
Mediane algehele overleving (maanden [95% BI]) ⁶	Nog niet bereikt	NB	19,8 (17,8-21,9)	NB

¹ ook als NCT00083889.

² slechte prognose: 9 resp. 8%; niet bekend: 9 resp. 7%.

³ slechte prognose: 6 resp. 7%.

⁴ beoordeling onderzoekers.

⁵ onafhankelijke beoordeling (onderzoekers: 11,0 vs 5,0).

⁶ voorlopige analyse op basis van een beperkt aantal sterfgevallen.

In het AVF2938g onderzoek werd bij niet eerder behandelde patiënten een tweewekelijkse behandeling met bevacizumab (10 mg/kg) in combinatie met de tyrosinekinaseremmer erlotinib (150 mg/dag, oraal; NITT=51) vergeleken met bevacizumab en placebo (NITT=53). Met de mediane progressievrije overleving als primaire parameter bleken beide behandelingen even effectief te zijn (HR: 0,858; P=0,5831; 9,9 vs 8,5 maanden). Ook de algehele overleving (20 maanden vs niet bereikt) was niet verschillend in de beide patiëntengroepen (P=0,1582). In iedere groep kwam het bij zeven patiënten (12-13%) tot een overwegend partiële respons²⁴ (Bukowski et al. 2007³⁰).

Discussie: bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom met een op basis van de aanwezige risicofactoren gunstige of intermediaire prognose leidt het toevoegen van bevacizumab aan de behandeling met alleen interferon alfa-2a tot een verdubbeling van de mediane progressievrije overleving.

In het AVOREN onderzoek bedroeg de overlevingsduur van met alleen interferon alfa-2a behandelde patiënten 19,8 maanden^{19,23}. Bij een recent vergelijkend fase III onderzoek werd een overlevingsduur van 17,7 maanden bereikt²³. Ook de resultaten van een met sunitinib uitgevoerd fase III onderzoek wijzen op een vergelijkbaar lange overlevingsduur¹⁵ (Motzer & Basche 2007²⁶). Waarschijnlijk als gevolg van een betere selectie en ondersteunende zorg, en het gebruik van nieuwe middelen als sorafenib of sunitinib is de tegenwoordig bereikte overlevingsduur voor alle prognostische groepen aanzienlijk langer dan de historische periode van iets meer één jaar waar men tot voor kort van uit ging^{3,6,11-13,28,31}. Het is nog niet duidelijk of door het toevoegen van bevacizumab of het gebruik van sunitinib de duur van de algehele overleving verder wordt verlengd^{20,24,28}.

Bij patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en een overwegend gunstige (ca. 35%) of intermediaire (ca. 60%) prognose werden de werkzaamheid en effectiviteit van sunitinib (50 mg/dag gedurende 4 weken, gevolgd door 14 dagen niet behandelen en herhaling van de cyclus tot progressie; NITT=375) vergeleken met die van interferon alfa-2a (NITT=375)^{20,32}. Door de behandeling met sunitinib wordt de progressievrije overleving significant verbeterd (HR: 0,42; 95% BI: 0,32-0,54) waarbij de duur ervan meer dan verdubbelt (11,0 vs 5,0 maanden). Bij 31% van de met sunitinib behandelde patiënten kwam het tot een partiële respons terwijl een vergelijkbaar effect bij slechts 6% van de met interferon alfa-2a behandelde patiënten kon worden vastgesteld

(tabel 2). In beide behandelgroepen kwam het bij ongeveer de helft van de patiënten tot een stabilisatie van de ziekte. Het effect van sunitinib werd niet beïnvloed door verschillen in de patiëntenpopulatie¹⁵. De mediane duur van de behandeling met sunitinib bedroeg 6 maanden^{20,32}.

Het behandelresultaat van de combinatie bevacizumab/interferon alfa-2a en van sunitinib bij patiënten met een gunstige of intermediaire prognose is beter dan dat van de behandeling met alleen interferon alfa-2a^{20,24,28,31,32}. Bij een ten opzichte van eerdere onderzoeken gelijk gebleven werkzaamheid (ORR: 6-13%) lijkt de effectiviteit van de behandeling met interferon alfa-2a aanmerkelijk te zijn verbeterd^{3,6,10-13}. Door het ontbreken van gegevens over de algehele overleving is echter niet duidelijk of ten aanzien van dit eindpunt het resultaat van deze behandeling beter is dan dat van een behandeling met alleen interferon alfa-2a, in het bijzonder bij patiënten met een goede prognose bij wie de behandeling met dit middel naar verhouding effectief is gebleken (zie tabel 1). Patiënten met een goede of intermediaire prognose en alleen longmetastasen waren in de met bevacizumab/interferon alfa-2a en sunitinib uitgevoerde fase III onderzoeken niet specifiek benoemd. Voorts was bij de meeste patiënten de ziekte op twee of meer plaatsen gemetastaseerd. Daarom is uit de voorlopige resultaten van deze onderzoeken onvoldoende duidelijk of deze van toepassing zijn op de patiëntengroepen, zoals die op basis van retrospectieve analyse worden benoemd in de recent gepubliceerde toelichtingen van de richtlijn niercelcarcinoom^{4,19,20,24,28}. Bij een responspercentage van 20% of meer heeft ongeveer 5% van de met hooggedoseerd interleukine-2 behandelde patiënten een duurzame complete respons^{1,3,6,15-18}. Inmiddels is duidelijk dat dit resultaat vooral wordt bereikt bij patiënten met een gunstige of intermediaire prognose en een sterke expressie van het enzym koolzuuranhydrase IX in de tumor³ (Atkins et al. 2005³³). Voor deze patiënten zou een behandeling met hooggedoseerd interleukine-2 op dit moment nog altijd effectiever kunnen zijn dan een behandeling met de combinatie bevacizumab/interferon alfa-2a of sunitinib^{3,17-19}.

Conclusie: bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom en een gunstige of intermediaire prognose stijgt door het toevoegen van bevacizumab aan de behandeling met interferon alfa-2a het responspercentage met ongeveer 20% en wordt de progressievrije overleving met bijna vijf maanden verlengd. Ten opzichte van interferon alfa-2a is het effect van een behandeling met sunitinib vooralsnog overeenkomstig dat van bevacizumab/interferon alfa-2a. Het is onvoldoende duidelijk in hoeverre de voorlopige resultaten van de met bevacizumab/interferon alfa-2a en sunitinib uitgevoerde onderzoeken van toepassing zijn op de in de toelichtingen van de richtlijn niercelcarcinoom benoemde patiëntengroepen met een goede of intermediaire prognose en alleen longmetastasen.

4.b. Bijwerkingen

Vrijwel alle patiënten in beide armen van het AVOREN onderzoek hadden last van soms ernstige bijwerkingen. Als gevolg van bijwerkingen staakten respectievelijk 28% (B/IFNa) en 12% (P/IFNa) van de patiënten voortijdig het gebruik van tenminste één van de bestanddelen van de behandeling waarbij dit twee tot drie keer vaker gebeurde bij met bevacizumab behandelde patiënten. Ernstige en zeer ernstige bijwerkingen traden bij respectievelijk 29 (B/IFNa) en 16% (P/IFNa) van de patiënten op. Het verschil tussen de beide behandelarmen lijkt echter deels het gevolg te zijn van de langere duur van de behandeling bij met bevacizumab en interferon alfa-2a behandelde patiënten^{24,25,28}.

Kenmerkende, aan de behandeling met interferon alfa-2a gerelateerde bijwerkingen als koorts, gebrek aan eetlust, vermoeidheid, slaptte (asthenie), en misselijkheid kwamen in beide armen veelvuldig voor (25-45%). Verdere vaak (> 10%) voorkomende aan de behandeling met Interferon alfa-2a gerelateerde bijwerkingen waren griepachtige verschijnselen, koude rillingen, diarree, gewrichtspijn, rugpijn, depressie en gewichtsafname^{7,24,25}. In het algemeen nam de ernst van deze bijwerkingen niet toe bij het gecombineerde gebruik van bevacizumab en interferon alfa-2a^{24,25}. Dosisverlaging tot 6 of 3 MIU interferon alfa-2a was noodzakelijk bij 40% van de met bevacizumab/interferon alfa-2a behandelde patiënten. Voor het gebruik van bevacizumab kenmerkende bijwerkingen als neusbloedingen (27%), hypertensie (4%) en proteïnurie (7%) werden vrijwel alleen bij met bevacizumab behandelde patiënten waargenomen. Dit gold eveneens voor het optreden van meestal zeer ernstige bijwerkingen als bloedingen (3%), arteriële (1%) en veneuze (2%) trombo-embolische voorvallen, maag-darmperforaties (1%) gebrekkige wondheling (<1%) en congestief hartfalen (<1%). Drie oudere patiënten overleden mogelijk als gevolg van deze door bevacizumab veroorzaakte bijwerkingen^{24,25,28}.

Hematologische bijwerkingen als anemie (5,6 vs 2,7%) en neutropenie (2,3 vs 4,5%) kwamen in relatief beperkte mate voor. Niet aan het gebruik van interferon alfa-2a of bevacizumab gerelateerde bijwerkingen die optraden bij het gelijktijdige gebruik van deze middelen waren neusontsteking (5%) en gehoorstoornissen (5%)^{7,24,25,28}.

De frequentie en de ernst van de bijwerkingen van bevacizumab in de fase II onderzoeken zijn overeenkomstig met die van de in het fase III onderzoek waargenomen bijwerkingen²⁴.

Discussie: de frequentie en de ernst van door interferon alfa-2a veroorzaakte bijwerkingen in het fase III onderzoek waarin deze behandeling met sunitinib werd vergeleken waren overeenkomstig die van het AVOREN onderzoek^{24,25,32}. Vrijwel alle met sunitinib of interferon alfa-2a behandelde patiënten hadden last van soms ernstige bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen traden op bij respectievelijk 31 en 22% van de met sunitinib en interferon alfa-2a behandelde patiënten. Het verschil kan deels veroorzaakt zijn door de langere duur van de behandeling met sunitinib. Als gevolg van bijwerkingen staakten respectievelijk 8 en 12,5% van de met sunitinib en Interferon alfa-2a behandelde patiënten de behandeling^{20,32}.

De meest voorkomende ($\geq 10\%$) niet-hematologische bijwerkingen betroffen vermoeidheid en gastro-intestinale bijwerkingen als diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie en verstopping, alsook smaakstoornissen, eetlustgebrek, slijmvliesontstekingen, slapte en hypertensie. Huidreacties als het hand-voet syndroom, uitslag en verkleuring werden eveneens waargenomen. Hematologische bijwerkingen waren anemie, trombocytopenie en neutropenie. Hyperlipasemie en hyperamylasemie werden ook waargenomen, maar zonder enige klinische symptomen van pancreatitis. Bij 38% van de met sunitinib en bij 32% van de met interferon alfa-2a behandelde patiënten werd de behandeling wegens bijwerkingen tijdelijk gestaakt. Dosisverlaging was noodzakelijk bij respectievelijk 32 en 21% van de met sunitinib en interferon alfa-2a behandelde patiënten^{20,32}.

Het gebruik van hooggedoseerd interleukine-2 veroorzaakt vaak ernstige hematologische bijwerkingen en het optreden van het capillaire lek syndroom^{1-3,8,15,16}.

Het bijwerkingenprofiel van sunitinib is verschillend van dat van bevacizumab/interferon alfa-2a. Het is niet duidelijk of de ene behandeling beter wordt verdragen dan de andere. Bij een relatief groot aantal patiënten werd de behandeling met sunitinib tijdelijk gestaakt of was een verlaging van de dosis noodzakelijk. Ingeval van bevacizumab, waarvan de dosis niet kon worden verlaagd, staakten relatief veel patiënten de behandeling. Ook werd bij 40% van de patiënten die met bevacizumab/interferon alfa-2a werden behandeld, de dosis van interferon alfa-2a verlaagd. Opvallend is de aanzienlijk kortere mediane behandelduur van sunitinib dan van bevacizumab (6 vs 9,7 maanden). Echter, gemeten naar het aantal bijwerkingen en ernst ervan en rekening houdend met de iets grotere omvang van het sunitinib onderzoek worden er bij de behandeling met sunitinib iets meer en ernstiger bijwerkingen waargenomen dan bij de behandeling met bevacizumab/interferon alfa-2a. Dit geldt vooral voor algemene, gastro-intestinale en hematologische bijwerkingen^{20,24,25,28,32}.

Conclusie: bij het gebruik van bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a doen de voor beide middelen kenmerkende bijwerkingen zich voor. Het combineren van de beide behandelingen leidt echter niet tot meer en ernstigere bijwerkingen. De behandeling veroorzaakt vooral een soms ernstige vermoeidheid en slapte. Ook komen griepachtige verschijnselen, koorts, gebrek aan eetlust, misselijkheid en neusbloedingen vaak voor. De meestal zeer ernstige en soms levensbedreigende bijwerkingen die kenmerkend zijn voor het gebruik van bevacizumab deden zich bij patiënten met niercelcarcinoom in beperkte mate voor. Het bijwerkingenprofiel van sunitinib is verschillend van dat van bevacizumab/interferon alfa-2a. De behandeling met sunitinib lijkt echter tot meer bijwerkingen te leiden dan de behandeling met bevacizumab/interferon alfa-2a. Dit geldt vooral voor algemene, gastro-intestinale en hematologische bijwerkingen. Bij beide behandelingen kan de ernst van de bijwerkingen echter door dosisaanpassing worden verminderd.

4.c. Kwaliteit van leven

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van behandeling met bevacizumab/interferon alfa-2a op de kwaliteit van leven van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom.

In het fase III onderzoek waarin sunitinib met Interferon alfa-2a is vergeleken werd de kwaliteit van leven onderzocht met behulp van de FACT-G vragenlijst, de FACT-Kidney Symptom Index en de EQ-5D vragenlijst. Met betrekking tot de aan een nierziekte gerelateerde symptomen, het lichamelijke en functionele welzijn (FACT-G componenten) en de algehele kwaliteit van leven waren de scores van met sunitinib behandelde patiënten van aanvang af significant ($P < 0.05$) beter dan die van met Interferon alfa-2a behandelde patiënten. Gedurende het onderzoek gebeurde dit ook voor de overige FACT-G componenten^{20,32}.

Conclusie: van de behandeling met bevacizumab/interferon alfa-2a ontbreken gegevens over het effect ervan op de kwaliteit van leven. Ten opzichte van de behandeling met interferon alfa-2a leidde de behandeling met sunitinib tot een verbeterde de kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

Bevacizumab werd begin 2005 voor het eerst in de EU geregistreerd. Voor de verschillende indicaties zijn wereldwijd inmiddels meer dan 200.000 patiënten met bevacizumab behandeld (opgave fabrikant). Met het in 2006 voorwaardelijk in de EU geregistreerde weesgeneesmiddel sunitinib zijn inmiddels enkele duizenden patiënten behandeld.

Conclusie: met bevacizumab is voldoende ervaring opgedaan. De ervaring met sunitinib is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Bevacizumab mag niet worden gebruikt bij patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel. Bevacizumab mag evenmin gebruikt worden vóór operaties of 28 dagen na ingrijpende operaties of in het geval dat operatiewonden niet volledig zijn genezen. Ook patiënten met bloedingen, maag-darm perforaties en een niet meer behandelbare hypertensie mogen niet met bevacizumab worden behandeld. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie of die ouder zijn dan 65 jaar is het risico op het ontstaan van een arterieel trombo-embolisch voorval verhoogd. Het gebruik van bevacizumab is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten^{24,25}.

Het gebruik van sunitinib dient vermeden te worden in combinatie inductoren of remmers van CYP3A4. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, die antiaritmica gebruiken of met een bestaande relevante hartziekte, bradycardie of elektrolytstoornissen. Het gebruik van sunitinib is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten³².

Het gebruik van interferon alfa-2a en interleukine-2 kent vele beperkingen die onder meer zijn gerelateerd aan de algehele conditie van de patiënt, de toestand van het immuunsysteem, de leverfunctie, het bloedbeeld, de aanwezigheid van hersenmetastasen en de aanwezigheid van een cardiovasculaire of psychische aandoening^{7,8}.

Conclusie: bevacizumab mag niet worden gebruikt bij patiënten met niet-behandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel of vóór en na operaties of wanneer operatiewonden niet volledig zijn genezen. Bij ouderen verhoogt het gebruik van bevacizumab het risico op het ontstaan van een arterieel trombo-embolisch voorval. Het gebruik in combinatie met interferon alfa-2a kan worden beperkt door voor het gebruik van dit middel geldende contra-indicaties en te nemen voorzorgen.

4.f. Gebruiksgemak

Bevacizumab wordt toegediend als intraveneuze infusie éénmaal per 14 dagen. Interferon alfa-2a wordt drie keer per week als subcutane injectie toegediend. Een capsule sunitinib (50 mg) wordt éénmaal per dag oraal ingenomen in een cyclus van vier weken behandelen gevolgd door twee weken zonder inname³².

Conclusie: het gebruiksgemak van sunitinib is groter dan dat van bevacizumab/interferon alfa-2a, interferon alfa-2a en interleukine-2.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Per cyclus van twee weken wordt 10 mg/kg bevacizumab gebruikt. Voor een patiënt met een gewicht van 70 kg is per toediening 700 mg bevacizumab nodig. Uitgaande van het gebruik van één flacon van 400 mg en drie van 100 mg bedragen de kosten van bevacizumab 1×1.350 plus $3 \times 371,25 \times 2 = 2.463,75$ euro per cyclus. Per maand bedragen de kosten 4.927,50 (AIP excl. BTW). Voor de behandeling dienen de kosten van bevacizumab bij die van Interferon alfa-2a, dat maximaal gedurende één jaar wordt gebruikt, te worden opgeteld.

De kosten van sunitinib bedragen $30 \times 170,00 = 5100,00$ euro per cyclus van zes weken.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van bevacizumab

6.a. Claim van de fabrikant

Bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a dient te worden gebruikt als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom, een gunstige of intermediaire prognose en alleen longmetastasen die nu volgens de richtlijn 'niercelcarcinoom' met interferon alfa-2a worden behandeld. Tevens dient de combinatie te worden gebruikt bij patiënten die de behandeling met sunitinib niet kunnen verdragen.

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

Bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom met een gunstige of intermediaire prognose stijgt door het toevoegen van bevacizumab aan de behandeling met interferon alfa-2a het responspercentage met ongeveer 20% en wordt de mediane progressievrije overleving met 4,8 maanden verlengd. Door het ontbreken van gegevens over de algehele overleving is echter niet duidelijk of het uiteindelijke resultaat van deze behandeling beter zal zijn dan dat van een behandeling met alleen interferon alfa-2a, in het bijzonder bij patiënten met een goede prognose bij wie de behandeling met dit middel naar verhouding effectief is gebleken^{9,11}. Het is onvoldoende duidelijk in hoeverre de voorlopige resultaten van de met bevacizumab/interferon alfa-2a en sunitinib uitgevoerde onderzoeken van toepassing zijn op de in de toelichtingen van de richtlijn niercelcarcinoom benoemde patiëntengroepen met een goede of intermediaire prognose en alleen longmetastasen. Ten opzichte van de behandeling met alleen interferon alfa-2a is het eveneens voorlopige resultaat van de behandeling met sunitinib overeenkomstig dat van de combinatie bevacizumab/interferon alfa-2a. Het is echter niet duidelijk of deze gelijkwaardigheid nog zal bestaan wanneer van deze behandelingen de gegevens over de algehele overleving beschikbaar komen. Tenslotte is niet duidelijk hoe het resultaat van een behandeling met bevacizumab/interferon alfa-2a of sunitinib bij patiënten die op basis van specifieke kenmerken succesvol met hooggedoseerd interleukine-2 lijken te kunnen worden behandeld, zich verhoudt tot dat van een behandeling met dit middel. De beschikbare onderzoeksresultaten geven vooralsnog alleen aan dat het zinvol is patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom en een goede of intermediaire prognose te behandelen met de combinatie bevacizumab/interferon alfa-2a of met sunitinib.

Een behandeling wordt doorgaans gestaakt wegens een gebrek aan werkzaamheid of door het optreden van bijwerkingen. Als eerst behandeld is met bevacizumab/interferon alfa-2a kan op basis van de registratie verder behandeld worden met sunitinib. Wanneer sunitinib als eerste is gebruikt, is niet duidelijk welk middel voor de vervolgbehandeling kan worden gebruikt. Het ontbreken van onderzoeksgegevens is hier de voornaamste oorzaak van. Hoewel inmiddels in zeer beperkte mate gegevens zijn gepubliceerd over het opeenvolgende gebruik van sorafenib en sunitinib (en andersom), is deze toepassing niet systematisch onderzocht. Dit geldt ook voor het gebruik van bevacizumab/interferon alfa-2a na sunitinib. Van bevacizumab/interferon alfa-2a zijn alleen gegevens bekend over het gebruik bij voorafgaand met interleukine-2 behandelde patiënten³⁰. Ook had het registratieonderzoek voor het gebruik van sunitinib en sorafenib in de tweede lijn alleen maar betrekking op de toepassing van deze middelen bij het falen van een cytokinebehandeling. De CFH is daarom van oordeel dat bij patiënten die niet meer met sunitinib behandeld kunnen worden, de combinatie bevacizumab/interferon alfa-2a alleen in onderzoeksverband dient te worden gebruikt.

7. CFH-advies

Patiënten met een niet eerder behandeld, gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom een gunstige of intermediaire prognose kunnen worden behandeld met bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a of met sunitinib. Van beide behandelingen zijn nog geen gegevens over de algehele overleving gepubliceerd.

8. Literatuur

1. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005; 353:24 77-2490 en N Engl J Med 2006;354:1095-1096 (correspondence).
2. Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ, Payne M. Thoracic cancer. Oxford Handbook of Oncology. Second edition. Oxford University Press. Oxford (UK) 2006, pp 191-228.
3. Landelijke werkgroep urologische tumoren. Richtlijn niercelcarcinoom. Versie 1.0. VIKC, Utrecht 2006 (www.oncoline.nl of www.cbo.nl).
4. Mulders PFA, Brouwers AH, Hulsbergen-Van der Kaa CA, et al. Richtlijn 'Niercelcarcinoom'. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152: 376-380.
5. VIKC - gegevens Nederlandse kankerregistratie 1989-2003. www.ikcnet.nl.
6. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database of Systemic Reviews 2004;3:CD00145.pub2.
7. 1B-tekst interferon alfa-2a (Roferon-A®). CBG, Den Haag, 2006 (www.cbg-med.nl).
8. 1B-tekst recombinant interleukine-2 (aldesleukin)(Proleukin®). CBG, Den Haag, 2006 (www.cbg-med.nl).
9. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trial of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20:289-296.
10. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17:2530-2540.
11. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23:832-841.
12. Donskov F, Von der Haase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24:1997-2005.
13. Leibovich BC, Han K, Bui MHT, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2003; 98:2566-2575.
14. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. Cancer 2007; 110:543-550.
15. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2003; 21:3127-3132.
16. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23:133-141 (erratum: JCO 2005; 23:2877).
17. Yang JC, Childs R. Immunotherapy for renal cell cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5576-5583.
18. McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2007; 13 (suppl 2): 716s-720s.
19. De Mulder PHM, Haanen JBAG, Sleijffer S, et al. Angiogeneseremmers voor de systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom: sunitinib, sorafenib, bevacizumab en temsirolimus. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152:371-375.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:115-124.
21. 1B-tekst temsirolimus (Torisel®) EMEA, London (05-12-2007)(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
22. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma N Engl J Med 2007; 356:2271-2281.
23. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. N Engl J Med 2007; 356:185-187.
24. EPAR bevacizumab (Avastin®)(rev. 8 [07-03-2008]). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
25. 1B-tekst bevacizumab (Avastin®) EMEA, London (rev. 8 [07-03-2008])(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
26. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
27. 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).
28. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370:2103-2111.
29. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349:427-434.
30. Bukowski RM, Kabbavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2007; 25:4536-4541.
31. Motzer RJ, Basche E. Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma. Lancet 2007; 370:2071-2073 (editorial to ref. 15).
32. EPAR sunitinib (Sutent®) EMEA, London (rev. 3 [02-07-2008])(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
33. Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. Clin Cancer Res 2005; 11:3714-3721.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2008.

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

Kostenprognose van opname van bevacizumab (Avastin®) in combinatie met interferon alfa-2a voor gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor bevacizumab (Avastin®) in combinatie met interferon alfa-2a voor de behandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom in de periode tussen 2008 en 2010. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

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

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

Bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a is geregistreerd voor de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. In de registratiestudie B017705¹ leidde de toevoeging van bevacizumab aan interferon alfa-2a tot een toename van de progressievrije overleving van 5.4 maanden (interferon alfa-2a alleen) naar 10.2 maanden. Ook het responspercentage nam toe van 13% naar 31%. De fabrikant claimt meerwaarde voor twee patiëntenpopulaties:

- patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een goede of intermediaire prognose en alleen longmetastases;
- patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een goede of intermediaire prognose die sunitinib niet kunnen verdragen.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Volgens de CFH heeft bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a ten opzichte van de behandeling met alleen interferon alfa-2a een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom bij niet eerder behandelde patiënten met een gunstige of intermediaire prognose. Op basis van de voorlopige effectiviteitsgegevens hebben bevacizumab/interferon alfa-2a en sunitinib bij deze patiënten een gelijke therapeutische waarde.

2.2 Aantal patiënten

Op basis van de door de CFH vastgestelde meerwaarde en door de fabrikant voorgestelde claim kan bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a worden ingezet bij patiënten met goede tot intermediaire prognose.² Tweedelijnsbehandeling met bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een goede of intermediaire prognose die gefaald hebben op sunitinib wordt door de CFH alleen in onderzoeksverband geadviseerd. Dat betekent dat deze patiënten niet in de kostenprognose zullen worden opgenomen.

Op basis van het IKC gegevens (www.ikcnet.nl) kan worden geschat dat elk jaar 1500 patiënten met niercelkanker worden gediagnosticeerd. 90% van deze patiënten heeft niercelcarcinoom

(n=1350)³; Volgens de aanvrager is 80% van deze tumoren heldercellig (n=1080).³ Ongeveer 30% van deze patiënten worden gediagnosticeerd met gemetastaseerde ziekte (n=324).⁴ Van de overige 70% van de patiënten (n=756), krijgt 90% (partiële) nefrectomie (n=680) (http://www.cvz.nl/resources/cfh0624%20sorafenib-Nexavar%20KCR_tcm28-22345.pdf); de overige 10% krijgt alsnog metastases (n=76). Van de patiënten met partiële nefrectomie krijgt 50% alsnog metastases (n=340)⁴. In totaal zijn er 740 patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom. De aanvrager geeft aan dat niet alle patiënten met gemetastaseerde niercelcarcinoom in aanmerking komen; volgens de aanvrager heeft 20% van de patiënten een slechte prognose⁵, 80% heeft een goede of intermediaire prognose (n=600)⁵ en komt in aanmerking voor systemische eerstelijnsbehandeling. 25% van deze patiënten is 75 jaar en ouder (www.ikcnet.nl), hiervan wordt volgens de aanvrager maar 25% behandeld (n=38). Van de overige 75% komt 80% in aanmerking voor behandeling (n=360); dus in totaal zouden 400 patiënten in aanmerking komen voor behandeling. Er is op dit moment geen informatie welk gedeelte van deze patiënten met interleukine-2 zal worden behandeld. Gezien de bijwerkingen van interleukine-2, wordt aangenomen dat het aantal patiënten dat deze met interleukine-2 wordt behandeld verwaarloosbaar klein is. Dat betekent dat maximaal 400 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met de combinatie van bevacizumab en interferon alfa-2a of sunitinib. De verdeling tussen sunitinib en de combinatie van bevacizumab en interferon alfa-2a onbekend, maar op basis van de vergelijkbare effectiviteit; het hogere gebruiksgemak en de lagere kosten van sunitinib wordt aangenomen dat 80% van deze 400 patiënten met sunitinib worden behandeld en 20% met de combinatie van bevacizumab en interferon alfa-2a (80 patiënten).

Dosering en duur van het gebruik

Bevacizumab wordt gegeven in een dosering van 10 mg/kg eens per twee weken. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg is dit 700 mg per toediening. Aangezien bevacizumab beschikbaar is in flacons van 400 en 100 mg en deze flacons geopend maximaal 24 uur bewaard kunnen worden zal voor een gemiddelde patiënt die 700 mg krijgt 1 flacon van 400 mg en 3 flacons van 100 mg worden gebruikt. De kosten van de flacons zijn €371,25 voor 100 mg en €1,350 voor 400 mg. De aanvrager geeft aan dat de patiënten in de registratiestudie E4955 studie gemiddeld 9.7 maanden (40 weken) worden behandeld. Dat betekent dat deze patiënten gemiddeld 20 behandelingen krijgen.

Kosten

Bevacizumab kost per behandeling $1 \times €1,350 + 3 \times €371,25 = €2,464$. Een behandelkuur van 20 behandelingen kost per gemiddelde patiënt €49,275.

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar 80 patiënten in aanmerking voor behandeling met bevacizumab. Gebruik van bevacizumab voor deze indicatie kost dus in totaal ongeveer €4 miljoen per jaar. De geprognosticeerde kosten van bevacizumab voldoen hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium van 0.5% van de kosten van het totale intramurale geneesmiddelenbudget.

4. Referenties

1. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605):2103-2111.
2. Mulder PHM, Haanen de JBAG, Sleijfer S, Kruit WHJ, Gietema JA, Groenewegen G et al. Angiogeneseremmers voor de systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom: sunitinib, sorafenib, bevacizumab en temsirolimus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 208:371-375.
3. Mulders PFA, Brouwers AH, Hulsbergen-van der Kaa CA, Lin EN, Osanto S, Mulder PHM. Richtlijn 'Niercelcarcinoom'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152:376-380.
4. van Herpen CM, de Mulder PH. [Immunology in clinical practice. XVII. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. Work Group Immunotherapy, Dutch Oncology]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(48):2613-2618.
5. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2530-2540.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2008