

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van  
7 augustus 2009

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2948336

Datum  
6 november 2009

Ons kenmerk  
PAK/29120032

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 8892

Onderwerp  
CFH-rapport 09/23: hydroxy carbamide (Siklos®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 augustus heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot hydroxy carbamide (Siklos®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het CFH-rapport 09/23 dat als bijlage is toegevoegd.

Siklos® is een product dat in de handel is als filmomhulde tabletten, via breukgleuven te verdelen in 4 delen. Per tablet is 1000 mg hydroxy carbamide als werkzame stof aanwezig.

Hydroxy carbamide (Siklos®) is een weesgeneesmiddel en het enige product dat geregistreerd is voor de preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het 'acute chest syndrome' bij symptomatische sickelcelziekte.

Bij de behandeling van sickelcelziekte bij patiënten met drie of meer vaso-occlusieve crises in het voorafgaande jaar heeft preventief gebruik van hydroxy carbamide een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Hydroxy carbamide als werkzame stof is reeds opgenomen in het GVS als capsules 500 mg (Hydrea®). Dit product wordt in de praktijk eveneens toegepast bij deze indicatie. Behalve in aantal mg per tablet/capsule bestaat er geen farmaceutisch verschil tussen Hydrea® en Siklos®. Vanwege een verschil in indicatiegebied is het GVS-technisch niet mogelijk beide producten als onderling vervangbaar aan te merken en kunnen zij niet in één cluster worden ondergebracht.

Opname van hydroxycarbamide (Siklos®) in het GVS gaat gepaard met meerkosten. Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS.

CVZ schat de totale kosten het eerste jaar na opname in het GVS op €0,43 miljoen, oplopend tot €0,99 miljoen drie jaar na opname.

In de praktijk zullen de meerkosten iets lager uitvallen, doordat de kosten van het off-label gebruik van Hydrea® vervallen (jaarlijks €346,32 per volwassen patiënt). Maar dit maakt niet veel verschil op de totale meerkosten: de behandeling van een volwassen patiënt met Siklos® kost €14.525,48 per jaar.

Concluderend adviseren wij u om hydroxy carbamide (Siklos®) op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 09/23**

### **hydroxycarbamide (Siklos®)**

**vast gesteld in de CFH-vergadering van 26 oktober 2009**

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

29097249

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8892

***Bestellingen***

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

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a.	hydroxycarbamide (Siklos® )
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
2	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.b.	Therapeutische waardebeoordeling
2	2.b.1.	Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.2.	Conclusie therapeutische waarde
3	2.c.	Beoordeling doelmatigheid
3	2.c.1.	Beoordeling doelmatigheid
3	2.d.	Kostenconsequentieraming
3	2.d.1.	Kostenconsequentieraming
4	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 augustus 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Siklos®
3. Kostenconsequentieraming Siklos®

## 1. Inleiding

In de brief van 7 augustus 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Siklos®.

## 2. Nieuwe toedieningsvorm

### ***Samenstelling Geregistreerde indicatie***

### ***2.a. hydroxycarbamide (Siklos®)***

1000 mg hydroxycarbamide, filmomhulde tabletten  
Preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het 'acute chest syndrome' bij symptomatische sikkelcelziekte.

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

De fabrikant stelt voor hydroxycarbamide te plaatsen op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van sikkelcelziekte.

#### *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. Hydroxycarbamide tabletten 1000mg is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd voor de preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het "acute chest syndrome" bij kinderen en volwassenen met symptomatische sikkelcelziekte. Het heeft de status van weesgeneesmiddel.

Hydroxycarbamide als werkzame stof is reeds opgenomen in het GVS als capsules 500 mg (Hydrea) en wordt in de praktijk eveneens toegepast bij deze indicatie. Behalve in aantal mg per tablet/capsule bestaat er geen farmaceutisch verschil tussen Hydrea en Siklos.

Siklos® is een weesgeneesmiddel dat het enige geregistreerde geneesmiddel is voor de preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises bij sikkelcelziekte. Daarom is het niet onderling vervangbaar met Hydrea®

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

n.v.t.

### ***Gelijksoortig indicatiegebied***

<b>Gelijke toedieningsweg</b>	n.v.t.
<b>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</b>	n.v.t.
<b>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</b>	n.v.t.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Hydroxycarbamide is niet onderling vervangbaar.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

n.v.t.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee hydroxycarbamide 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. Therapeutische waardebeoordeling***

#### *2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling*

Werkzaamheid/effectiviteit. Met hydroxycarbamide kan bij patiënten met drie of meer crises per jaar een vermindering van het aantal (ziekenhuisopnames door) crises, waaronder het acute chest syndroom, worden bereikt ten opzichte van placebo. Het is niet aangetoond dat hydroxycarbamide een invloed heeft op de overleving.

Bijwerkingen. De belangrijkste bijwerking van hydroxycarbamide vormt dosisafhankelijke beenmergonderdrukking (m.n. neutropenie). Bij hoge uitzondering komt azoospermie of oligospermie voor. Langdurig gebruik lijkt niet gepaard te gaan met cumulatieve toxiciteit. De langetermijn effecten op de ontwikkeling van maligniteiten (vnl. leukemie) en de groei van kinderen zijn nog niet bekend en dienen nog verder in kaart te worden gebracht. Vooralsnog wordt geen hogere incidentie gezien ten aanzien van het ontwikkelen van maligniteiten.

Ervaring. De ervaring met hydroxycarbamide is beperkt voor de indicatie sikkelcelziekte.

Toepasbaarheid. Hydroxycarbamide dient niet te worden toegepast bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornis. Gebruik ten tijde van de conceptie, in de zwangerschap, lactatie en bij kinderen onder 2 jaar wordt ontraden. Daarnaast dient hydroxycarbamide niet te worden toegepast wanneer myelosuppressie toxische waarden bereikt.

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

Bij de behandeling van sikkelcelziekte bij patiënten met  $\geq$  drie vaso-occlusieve crises in het voorafgaande jaar heeft preventief gebruik van hydroxycarbamide een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

## **2.c. Beoordeling doelmatigheid**

### *2.c.1. Beoordeling doelmatigheid*

Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS.

## **2.d. Kostenconsequentieraming**

### *2.d.1. Kostenconsequentieraming*

De marktpenetratie wordt geschat op 30% in het eerste jaar, oplopend tot 70% in het derde jaar na opname in het GVS.

Als 20% van de sikkelcel patiënten (n=128) hydroxycarbamide gaat gebruiken dan worden de totale kosten het eerste jaar na opname in het GVS geschat op €0,43 miljoen, oplopend tot €0,99 miljoen drie jaar na opname in het GVS.

In de praktijk zullen de totale kosten van hydroxycarbamide waarschijnlijk lager liggen, aangezien in de praktijk de therapietrouw niet 100% is zoals gesteld in deze doorrekening maar lager ligt.

Opname van hydroxycarbamide in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De gepresenteerde ramingen van meerkosten zullen enigszins lager uitvallen, doordat de kosten van het off-label gebruik van Hydre<sup>a</sup> vervallen (jaarlijks €346,32 per volwassen patiënt). Maar dit maakt niet veel verschil op de totale meerkosten, gezien de veel hogere jaarlijkse kosten van Siklos<sup>®</sup> (behandeling van een volwassen patiënt is €14.525,48).

### 3. Conclusie

Bij de behandeling van Sikkelcelziekte bij zowel kinderen als volwassen patiënten met 3 of meer vaso-occlusieve crises per jaar heeft hydroxycarbamide een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg. Opname van hydroxycarbamide in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff



# Farmacotherapeutisch rapport hydroxycarbamide (Siklos®) bij de indicatie sikkelcelziekte

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport opgesteld voor het geneesmiddel hydroxycarbamide (Siklos®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is hydroxycarbamide vergeleken met best ondersteunende zorg. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Met hydroxycarbamide kan bij patiënten met drie of meer crises per jaar een vermindering van het aantal (ziekenhuisopnames door) crises, waaronder het "acute chest syndrome", worden bereikt ten opzichte van placebo. Het is niet aangetoond dat hydroxycarbamide een invloed heeft op de overleving.

De belangrijkste bijwerking van hydroxycarbamide vormt dosisafhankelijke beenmergonderdrukking (m.n. neutropenie). Bij hoge uitzondering komt azoöspermie of oligospermie voor. Langdurig gebruik lijkt niet gepaard te gaan met cumulatieve toxiciteit. De langetermijn effecten op de ontwikkeling van maligniteiten (vnl. leukemie) en de groei van kinderen zijn nog niet bekend en dienen nog verder in kaart te worden gebracht. Vooral nog wordt geen hogere incidentie gezien ten aanzien van het ontwikkelen van maligniteiten.

De ervaring met hydroxycarbamide is beperkt voor de indicatie sikkelcelziekte.

Hydroxycarbamide dient niet te worden toegepast bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornis. Gebruik ten tijde van de conceptie, in de zwangerschap, lactatie en bij kinderen onder 2 jaar wordt ontraden. Daarnaast dient hydroxycarbamide niet te worden toegepast wanneer myelosuppressie toxische waarden bereikt.

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

Bij de behandeling van sikkelcelziekte bij patiënten met  $\geq$  drie vaso-occlusieve crises in het voorafgaande jaar heeft preventief gebruik van hydroxycarbamide een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

## 2. Inleiding

hydroxycarbamide

<b>Geneesmiddel</b>	Siklos®
<b>Samenstelling</b>	1000 mg hydroxycarbamide, filmomhulde tabletten, via breukgleuven te verdelen in 4 delen.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het 'acute chest syndrome' bij symptomatische sikkelcelziekte.
<b>Dosering</b>	<p>Volwassenen en kinderen <math>\geq</math> 2 jaar: Begindosering: 15 mg/kg lichaamsgewicht 1x/dag, gebruikelijke dosering 15-30 mg/kg/dag, maximale dosering in uitzonderlijke omstandigheden 35 mg/kg/dag. Zolang de patiënt klinisch of hematologisch (bv toename HbF, 'mean corpuscular volume', neutrofielentelling) op de behandeling reageert, kan de dosering worden gehandhaafd. Bij uitblijven respons (opnieuw optreden of geen afname van crises) kan de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd in stappen van 250 mg. De behandeling staken indien met de maximale dosis gedurende drie tot zes maanden geen respons optreedt.</p> <p>Indien het bloedbeeld binnen het toxische bereik valt (neutrofielen <math>&lt; 2,0 \times 10^9/l</math>, bloedplaatjes <math>&lt; 80 \times 10^9/l</math>, hemoglobine <math>&lt; 2,8</math> mmol/l, of reticulocyten <math>&lt; 80 \times 10^9/l</math> bij een hemoglobineconcentratie van <math>&lt; 5,6</math> mmol/l) dient de behandeling tijdelijk gestaakt te worden. Bij herstel bloedbeeld (doorgaans binnen twee weken) kan de behandeling met een verlaagde dosis worden hervat en vervolgens weer worden verhoogd onder hematologische controle. Een dosis die hematologische toxiciteit veroorzaakt, mag niet vaker dan twee keer worden gegeven.</p> <p>Bij nierfunctie stoornissen (creatinineklaring <math>\leq 60</math> ml/min) de dosis met 50% verminderen.</p> <p>NB De tabletten 1x/dag, bij voorkeur 's morgens voor het ontbijt, eventueel met water of een zeer kleine hoeveelheid voedsel innemen.</p>
<b>Werkingsmechanisme</b>	<p>Het specifieke werkingsmechanisme in het voorkomen van vaso-occlusieve crises (opstoppingen in bloedvaatjes) is niet volledig bekend. De volgende mechanismen spelen mogelijk een rol.</p> <p>Allereerst wordt het aantal sikkelcellen gereduceerd door een verhoging van het percentage foetaal hemoglobine (HbF). HbF gaat de polymerisatie van sikkelcelhemoglobine (HbS) tegen en daarmee de sikkelvorming van rode bloedcellen.</p> <p>Daarnaast heeft hydroxycarbamide een beenmergonderdrukkend effect welke leidt tot een afname in het aantal circulerende bloedcellen en bloedplaatjes. Met name de afname van neutrofielen lijkt een effect op het aantal crises te hebben.</p> <p>Tot slot spelen de volgende effecten een mogelijke rol: vorming van stikstofmonoxide, toename van het watergehalte in erythrocyten en een verandering in adhesie van rode bloedcellen aan de vaatwand.</p>
<b>Bijzonderheden</b>	Hydroxycarbamide is geregistreerd als weesgeeneesmiddel.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

**Etiologie.** Sikkelcelziekte is een erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een genetische afwijking, waardoor een foutieve vorm van beta-hemoglobine wordt gemaakt. Dit veroorzaakt een ongebruikelijke polymerisatie van hemoglobine, waardoor de bloedcellen de vorm van een sikkel aannemen. Sikkelcelziekte is het meest ernstig in de homozygote vorm (HbSS). Daarnaast komen ook heterozygote vormen voor die zich als sikkelcelziekte manifesteren, vaak zijn dit combinaties met andere erfelijke Hb-afwijkingen (zie tabel 1). Naast sikkelcelziekte wordt in de studies ook gesproken over de ziekte thalassemie. Thalassemie heeft te maken met verminderde synthese van alpha hemoglobine of beta hemoglobine.<sup>1</sup>

Tabel 1: Overzicht van de hemoglobine gerelateerde genetische combinaties

Genetische combinaties	
HbSS	Homozygoot voor hemoglobine S, sikkelcelziekte
HbSC	Heterozygoot voor hemoglobines S en C, gematigde sikkelcelziekte
HbSβ0	Sikkelcelgen en een null gen voor beta globuline, sikkelcelziekte
HbSβ+	Sikkelcelgen en verminderde beta globuline productie, gematigde sikkelcelziekte
HbAS	Mensen met slechts één beta S mutatie, asymptomatisch

**Klinische presentatie.** Alle patiënten met sikkelcelziekte hebben chronische hemolytische anemie. Dit wordt veroorzaakt door de sterk verkorte halfwaardetijd van de sikkelvormige rode bloedcellen. De anemie leidt tot verhoogde bloedcirculatie, een groter plasma volume en dilaterende cardiomyopathie. Als patiënten een parvovirus B19 infectie oplopen, dan kan dit levensbedreigende aplastische anemie veroorzaken. In veel sikkelcelpatiënten verdwijnt de fagocyterende functie van de milt. Hierdoor hebben de patiënten een verhoogde gevoeligheid voor infecties.

Doordat sikkelcellen in haarvaatjes blijven steken, treden zeer pijnlijke vaso-occlusieve crises (VOC) op. De zwaarte en hoeveelheid van deze VOCs zijn sterk individueel verschillend en kunnen tal van oorzaken (meest al infecties maar ook inspanning, dehydratie, etc.) hebben, maar vaak wordt geen oorzaak gevonden. Deze crises uiten zich in de volgende aandoeningen: acute pijnlijke episodes (>70% van de patiënten), "Acute chest syndrome" (ACS) (40% van de patiënten), cerebrale infarcten (10% van de pediatrische patiënten), priapisme (bij 10-40% van de mannelijke patiënten), chronische longziekte, avasculaire necrose. "Acute chest syndrome" wordt gekenmerkt door thoracale pijn, kortademigheid en koorts met infiltratieve afwijkingen zichtbaar op thorax foto's. Andere aandoeningen die kunnen optreden zijn ulcera aan de extremiteiten (beenzwerven) en het hand/voet syndroom (met name bij kinderen).<sup>2,3,4,5</sup>

**Ernst.** Sikkelcelziekte kenmerkt zich door verhoogde vatbaarheid voor infecties, chronische hemolytische anemie en vaso-occlusie wat leidt tot ischemische weefselbeschadiging en vroeg overlijden. Dit vroege overlijden wordt in 33% van de gevallen veroorzaakt door acute complicaties (vnl. vaso-occlusieve ziekte, waaronder m.n. het "acute chest syndrome", CVA). In 18% van de gevallen is sterfte het gevolg van progressief orgaanfalen. De gemiddelde levensverwachting voor homozygote sikkelcelpatiënten is 42-48 jaar en 60-68 jaar voor patiënten met HbSC. Verder is de levensverwachting voor patiënten met ≥3 pijnlijke crises per jaar aanzienlijk lager dan voor patiënten met minder pijnlijke crises per jaar.<sup>6,7,8</sup>

**Prevalentie.** In 2007 is de test op deze aandoening in Nederland geïntroduceerd: in dat jaar werd bij 41 van de totaal 182.303 gescreende pasgeborenen de diagnose sikkelcelziekte gesteld.<sup>9</sup> De prevalentie in Nederland wordt geschat op 800 patiënten.<sup>3</sup>

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

**Behandeling.** De behandeling van sikkelcelziekte is gericht op 1) preventie, 2) symptomatische behandeling van de complicaties van vaso-occlusieve ziekte en 3) curatie door middel van een stamceltransplantatie.

De preventieve behandeling van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises (waaronder het 'acute chest syndrome') bij sikkelcelziekte bestaat op dit moment uit het off-label gebruik van hydroxycarbamide (Hydrea®) of chronische bloedtransfusies.

Symptomatische therapie van vaso-occlusieve crises bestaat uit antibiotica, pijnstillers (opiaten), vocht- en zuurstoftoediening en eventueel bloedtransfusies met name wisseltransfusies.

Chronische bloedtransfusies hebben tot doel het HbS gehalte beneden de 30% te brengen en daarmee complicaties te voorkomen. Ongeveer 5 van de patiënten heeft een chronisch bloedtransfusieschema. Grote nadelen van bloedtransfusies zijn ijzerstapeling, allo-immunisatie en het "sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome" (levensbedreigende hemolytische transfusie reacties). Vanwege het risico op parvovirus B19-gerelateerde aplasie, moet extra worden opgelet dat bloedtransfusies parvovirus-veilig zijn (tenzij de patiënten antistoffen tegen parvovirus B19 heeft).

Een allogene stamceltransplantatie is de enige curatieve behandeling, maar minder dan 10% van de pediatrische patiënten komt hiervoor in aanmerking. Daarnaast heeft maar een beperkt deel van de 10% een passende HLA-donor in de familie. Bij deze patiënten is de ziektevrije overleving 93%. Bij transplantaties met niet verwante HLA-identieke donoren is de ziektevrije overleving 80-85%. Het wordt aangeraden indien behandeling met hydroxycarbamide of bloedtransfusies faalt en de orgaanschade beperkt is.<sup>3,10,11,12,13</sup>

**Vergelijkende behandeling.** De preventieve behandeling met hydroxycarbamide wordt vergeleken met de beste ondersteunende zorg (symptomatische therapie).

### **3.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.<sup>1,3,4,10,13</sup> Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in de pubmed database, Embase en Cochrane op 8 september 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: Humans, Clinical Trial, Letter, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Dutch. Deze search leverde geen relevante aanvullende resultaten op.

## **4. Therapeutische waarde**

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

### **4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit**

#### **Criteria**

De werkzaamheid kun je beoordelen op vermindering van HbS of op toename van de hoeveelheid HbF (gemeten per totale HbF hoeveelheid of per aantal cellen met HbF).

Als effectiviteitsparameter zijn klinisch relevante eindpunten te beschouwen die de morbiditeit en mortaliteit weergeven zoals vermindering van de complicaties die optreden bij sikkelcelziekte, zoals het aantal vaso-occlusieve crises, met name "Acute Chest Syndrome", het aantal dagen ziekenhuisopnames door crises, het aantal bloedtransfusies en de mortaliteit.

De werkzaamheid/effectiviteit is gemeten in 2 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies, één met volwassenen en één met pediatrische patiënten. Daarnaast zijn er vervolgstudies gepubliceerd maar deze worden niet in dit onderdeel van het rapport besproken, omdat de studies niet langer gerandomiseerd waren en de resultaten daarom niet goed te interpreteren zijn. Om dezelfde reden zijn ook een aantal open-label of retrospectieve studies niet meegenomen voor de bepaling van de effectiviteit. Deze niet verder besproken onderzoeken maakten overigens wel onderdeel uit van het registratiedossier.

#### 4.a.1. "Multicenter Sickle cell Hydroxycarbamide" (MSH) studie (Charache S, et al. 1995)<sup>14</sup>

Opzet: In het artikel van Charache worden de resultaten van een dubbelblinde, gerandomiseerde studie beschreven, waarin hydroxycarbamide is vergeleken met placebo. Hydroxycarbamide werd dagelijks toegediend gedurende de studieduur (begindosering 15 mg/kg). Tevens kregen de patiënten foliumzuur (1 mg/dag). Wegens goede studieresultaten is deze studie op 14 januari 1995 gestopt, hierdoor is slechts 45% van de patiënten 2 jaar gevolgd. Na de studie stop zijn de patiënten wel nog langere tijd gevolgd, maar niet langer gerandomiseerd.

##### Inclusiecriteria:

- patiënten van  $\geq 18$  jaar met sikkelcel anemie (eventueel met sikkelcelziekte in combinatie met een  $\alpha$ -thalassemie)
- $\geq 3$  crises in het voorafgaande jaar

##### Exlusiecriteria:

- Sikkelcel- $\beta$ thalassemia (zowel  $\beta 0$  als  $\beta +$ )
- zwangerschap
- een voorgeschiedenis van CVA (binnen 6 jaar ervoor)

##### Primair eindpunt:

Het primaire eindpunt is de afname in de frequentie van pijnlijke vaso-occlusieve crises (bezoek aan een zorgverlener  $>4$  uur en gebruik van een opioïd injectie). De volgende symptomen werden beschouwd als crisis: "acute chest syndrome" (pijn op de borst in combinatie met nieuwe pulmonaire infiltraten en koorts), episodes van priapisme en sequestratie van de lever.

##### Secundaire eindpunten:

Het percentage cellen met foetaal hemoglobine, "mean corpuscular volume", overige klinische effecten en de relaties tussen deze parameters.

**Tabel 2: Klinische uitkomsten van de "Multicenter Sickle cell Hydroxycarbamide" studie.<sup>14</sup>**

Multicenter, gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd, placebo-gecontroleerd (N= 299)	hydroxycarbamide (N=152)	placebo (N=147)	afname	p-waarde
mediaan aantal crises per patiënt per jaar	2,5	4,5	44%	P< 0,001
mediaan aantal crises met ziekenhuisopname per patiënt per jaar	1,0	2,4	58%	P< 0,001
"Acute chest syndrome"	25	51	51%	P< 0,001
Totaal aantal patiënten met transfusie(s)	48	73	34%	P= 0,001

Evidence: Hydroxycarbamide is statistisch significant effectiever dan placebo op de uitkomstmaten "aantal crises", "aantal ziekenhuisopnames door crises", "acute chest syndrome" en het "aantal patiënten die transfusies ontvingen" (zie tabel 2a). In deze studie duurde het 2 tot 4 maanden voordat het klinische effect optrad. Er was geen statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen in de incidenties voor overlijden, CVA of lever sequestratie.

Het artikel laat in een figuur een verhoging zien (8-24 weken na de start van de behandeling) van zowel het percentage hemoglobine F cellen als het "mean corpuscular volume", maar absolute waarden ontbreken. De auteur geeft aan dat de stijgingen overeenkomen met wanneer het effect van hydroxycarbamide begint op te treden.

Bij het beëindigen van de studie, bleek 2% van de patiënten hydroxycarbamide behandeling niet te tolereren. Daarentegen nam 21% van de patiënten de maximale dosering van 35 mg/kg/dag in.

#### 4. a. 2 Belgische, pediatrische klinische studie (Ferster A. et al. 1996)<sup>15</sup>

**Opzet:** In deze enkel-geblindeerde studie (behandelend artsen waren op de hoogte van de behandeling) zijn 22 kinderen en jongeren gedurende een half jaar gerandomiseerd tussen behandeling met hydroxycarbamide of placebo. Na een half jaar werd de behandeling omgewisseld en kregen de patiënten die eerst placebo kregen vanaf dat moment hydroxycarbamide en vice versa. Hydroxycarbamide werd dagelijks toegediend gedurende de studieduur (begindose ring 20 mg/kg). Bij beenmergonderdrukking (definitie = witte bloedcel gehalte  $3 \times 10^9$ /liter of aantal bloedplaatjes  $< 80 \times 10^9$ /l) werd de begindosis gehalveerd. Daarnaast kregen alle patiënten dagelijks 1 mg foliumzuur en kinderen onder 6 jaar penicilline. De leeftijd was 2 tot 22 jaar met een mediaan van 9 jaar.

##### Inclusie criteria:

- homozygote sikkelcel anemie (eventueel met  $\alpha$ -thalassemie)
- $\geq 3$  crises in het voorafgaande jaar of
- voorgeschiedenis van CVA (alleen als deze patiënten geen transfusie therapie konden of wilden krijgen), "Acute Chest Syndrome", herhaaldelijke crises zonder tussenstop, of milt sequestratie.

##### Exclusie criteria:

- Sikkelcel- $\beta$ thalassemia (zowel  $\beta 0$  als  $\beta +$ )

##### Primaire eindpunten:

In de studie van Ferster was het primaire eindpunt het aantal ziekenhuisopnames en het aantal dagen in het ziekenhuis. Ook het aantal dagen met pijn was een eindpunt, maar dit is komen te vervallen door gebrek aan betrouwbare gegevens.

##### Secundaire eindpunten

Hematologische labwaarden en het percentage cellen met hemoglobine F.

**Tabel 3: Klinische studie uitkomsten van de Belgische pediatrische klinische trial<sup>15</sup>**

	hydroxycarbamide behandeling	placebo behandeling	afname	p-waarde
eerste 6 maanden	(N=11)	(N=11)		
<b>gemiddeld aantal dagen in het ziekenhuis</b>	5,3	15,2	65%	
tweede 6 maanden	(N=11)	(N=11)		
<b>gemiddeld aantal dagen in het ziekenhuis</b>	1,8	8,2	78%	
beide periodes samen	(N=22)	(N=22)		
<b>spreiding van het aantal dagen in het ziekenhuis</b>	0-19	0-104		P= 0,0027
<b>aantal patiënten met ziekenhuisopnames voor vaso-occlusieve crises (percentage)</b>	6 (27%)	19 (86%)	68%	P= 0,0016

##### Evidence:

In deze pediatrische patiëntengroep, is hydroxycarbamide significant effectiever dan placebo voor de uitkomstmaat van aantal en duur van ziekenhuisopnames.

De toename van het HbF percentage was van 4,65% vóór tot 15,34% na de hydroxycarbamide therapie. Deze toename spiegelt de effectiviteit van hydroxycarbamide op bovenstaande eindpunten. De studie laat een significante daling zien voor de hematologische waarden van witte bloedcellen (12,47 naar 8,90) en reticulocyten (148,6 naar 102,7). De studie toonde geen significante stijging in de algemene hemoglobine waarden.

In 6 van de 22 patiënten vond geen relevante verandering plaats in het aantal crises die leiden tot ziekenhuisopnames. Ook het HbF gehalte van deze 6 patiënten nam slechts in geringe mate toe (van 1,7% naar 3,2%). Hieruit valt af te leiden dat het percentage non-responders in deze studie 27% was. De dosis van de responders was of 20 mg/kg/dag (bij 14 patiënten) of 25 mg/kg/dag (bij 2 patiënten).

**Discussie.** Diverse artikelen berichten over een hoger percentage non-responders dan in bovengenoemde studie.<sup>2</sup> Mede hierom en de risico's zoals myelosuppressie en beenulcera en het potentiële risico van maligniteiten bij langdurig gebruik, dient het gebruik beperkt te blijven tot de patiënten met ernstige klinische symptomen. Bij deze patiënten ( $\geq 3$  crises in het voorafgaande jaar) laten zowel de MSH studie als de pediatrische placebo gecontroleerde studie, significante dalingen zien in de relevante klinische uitkomst parameters. In de MSH studie zijn dit de volgende afnames: in het aantal crises (44%), in het aantal ziekenhuisopnames door crises (58%), in het "acute chest syndrome" (51%) en in het aantal patiënten dat transfusies ontving (34%). In de pediatrische studie is een 3-voudige daling in het aantal ziekenhuisopnames gevonden.

Alhoewel priapisme veelvoorkomend is en onderdeel van een uitkomstmaat in de MSH studie, wordt geen melding gemaakt over een vermindering van deze aandoening. In de recentelijke publicatie geeft de auteur Dr B.J. Biemond aan dat er geen goede gegevens van hydroxycarbamide bij deze aandoening bekend zijn.<sup>3</sup>

Veranderingen in hematologische labwaarden, met name de HbF concentratie, geven een indicatie van de werkzaamheid van hydroxycarbamide. Hierop kan de dosis eventueel worden aangepast. Ondanks de geconstateerde daling in het aantal rode bloedcellen, is het algehele hemoglobine niveau niet significant veranderd.

De registratie autoriteiten hebben hun oordeel gebaseerd op bijna alle klinische onderzoeken naar sikkelcelziekte met hydroxycarbamide, waaronder retrospectieve studies.<sup>16</sup> In de 1B tekst is opgenomen dat de frequentie van vaso-occlusieve episoden bij kinderen en volwassenen met 66% tot 80% afnam. De jaarlijkse frequentie van het "acute chest syndrome" nam in verscheidene onderzoeken bij gebruik van hydroxycarbamide ook met 25 tot 33% af. Een aanhoudend klinisch voordeel werd aangetoond bij patiënten bij wie de behandeling met hydroxycarbamide tot maximaal 8 jaar werd voortgezet.

**Conclusie.** Met hydroxycarbamide kan bij patiënten met drie of meer crises per jaar een vermindering van het aantal (ziekenhuisopnames door) crises, waaronder het "acute chest syndrome", worden bereikt ten opzichte van placebo. Het is niet aangetoond dat hydroxycarbamide een invloed heeft op de overleving.

#### **4.b. Bijwerkingen**

De meest voorkomende, dosisbeperkende bijwerking bij gebruik van hydroxycarbamide is beenmergremming, met name neutropenie. De EPAR geeft verder de volgende bijwerkingen weer als vaak voorkomend ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Trombocytopenie, anemie, hoofdpijn, huidreacties en orale mucositis. Verder is incidenteel ( $< 1/10,000$ ) azoospermie en oligospermie gemeld.

#### **Bijwerkingen in de MSH studie**

In de MSH studie resulteerden verscheidene bijwerkingen in een permanente stop van de behandeling met hydroxycarbamide (zie tabel 4).

**Tabel 4: Overzicht van de bijwerkingen die in een permanente stop van de behandeling resulteerden**

<i>"Multicenter Sickle cell Hydroxycarbamide" studie</i>	hydroxycarbamide (n=6)	Placebo (n=0)
Acuut nierfalen	1	0
Acuut leverfalen	1	0
Myelotoxiciteit bij dosis van 2,5 mg/kg/dag	2	-
Overdosis	2	0

Bij bijna alle patiënten in de hydroxycarbamide groep was de behandeling tijdelijk gestopt wegens beenmergonderdrukking. Meestal herstelde het bloedbeeld zich binnen twee weken.

De volgende symptomen hadden een vergelijkbare frequentie bij hydroxycarbamide ten opzichte van placebo: haaruitval, huiduitslag, koorts, maag-darmkanaal verstoringen.

#### Bijwerkingen na stop van de MSH studie

Bij het open vervolgonderzoek van de MSH studie werd een hoger aantal patiënten gevonden dat een toxisch gehalte van myelosuppressie had bereikt bij de behandelde groep dan bij de placebogroep (79% versus 37%). Er werd geen afname gevonden in het aantal cerebrovasculaire aandoeningen en het aantal bloedingen en infecties lag hoger in de hydroxycarbamide groep dan in de placebogroep. Daarnaast werd vermeld dat de frequentie van gewichtstoename, lymfadenopathie, nieuwe beenzweren, avasculaire botnecrose gelijk was bij hydroxycarbamide behandeling ten opzichte van placebo.<sup>17,18</sup>

#### Bijwerkingen in pediatrie studies

De publicatie van de placebo-gecontroleerde Belgische pediatrie studie vermeldde geen bijwerkingen.

#### Potentiële risico's op de lange termijn

De EPAR geeft aan dat de IARC hydroxycarbamide niet geclassificeerd heeft als een humaan carcinogeen wegens gebrek aan proefondervindelijk bewijs. Wel wordt melding gemaakt in de EPAR van secundaire leukemie en huidkanker bij patiënten die langdurig hydroxycarbamide gebruiken. Verder zijn er weinig klinische (en gepubliceerde) data beschikbaar wat betreft groei en ontwikkeling na blootstelling tijdens zwangerschap of na gebruik door kinderen. Deze 3 punten (effect op groei, risico op carcinogene effecten, en gebruik tijdens zwangerschap en lactatie) worden als grote problemen beschouwd in het Farmacovigilantie risico beheersplan.<sup>16</sup>

*Discussie:* Uit hiergenoemde evidence blijkt dat met name beenmergonderdrukking een vaak voorkomende bijwerking is. Bij kinderen is geen afname in groei waargenomen in de klinische studie en ook voor mogelijk teratogene werking bij mensen is geen bewijs gevonden. Elders genoemde bijwerkingen als haaruitval, huiduitslag, koorts, maag-darm kanaal verstoringen leken even vaak voor te komen bij patiënten in de hydroxycarbamide arm versus de placebo arm.

*Conclusie:* De belangrijkste bijwerking van hydroxycarbamide vormt dosisafhankelijke beenmergonderdrukking (m.n. neutropenie). Bij hoge uitzondering komt azoöspermie of oligospermie voor. Langdurig gebruik lijkt niet gepaard te gaan met cumulatieve toxiciteit. De lange termijn effecten op de ontwikkeling van maligniteiten (vnl. leukemie) en de groei van kinderen zijn nog niet bekend en dienen nog verder in kaart te worden gebracht.

#### **4.c. Ervaring**

Hydroxycarbamide is ontdekt in 1960 als cytostaticum en is sinds 1972 als zodanig op de Nederlandse markt beschikbaar. Sinds 1982 wordt het middel in klinische studies en off-label gebruikt bij sikkelcelziekte. Gezien de beperkte omvang van de sikkelcelziekte populatie in westerse landen, zal het aantal met hydroxycarbamide-behandelde patiënten beperkt zijn. Het is onduidelijk en niet waarschijnlijk dat de norm van 20.000 patiëntenjaren gehaald is.<sup>19</sup> Maar aangezien het middel ook langere tijd geregistreerd is voor indicaties met grotere patiëntengroepen, zoals chronische myeloïde leukemie en idiopathische trombocytose, is er wel ruimschoots ervaring met de toepassing van dit middel bij deze indicaties.

*Conclusie:* De ervaring met hydroxycarbamide is beperkt voor de indicatie sikkelcelziekte.

#### **4.d. Toepasbaarheid**

Contra-indicaties. Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Toxische bereiken van myelosuppressie interactieprofiel. Bij hiv geïnfecteerde patiënten zijn in combinatie met antiretrovirale middelen (mn didanosine plus stavudine) potentieel fatale pancreatitis, levertoxiciteit en ernstige neuropathie gemeld. In combinatie met andere myelosuppressieve geneesmiddelen of radiotherapie kan beenmergsuppressie, maag-darmstoornissen en mucositis veroorzaken. Gebruik kan het door radiotherapie veroorzaakte erytheem veroorzaken. Hydroxycarbamide kan leiden tot vermindering van de immunoreactiviteit. Hierdoor kunnen gelijktijdige vaccinaties met levende vaccins leiden tot ernstige infecties.

Gebruik bij kinderen. Gebruik wordt afgeraden bij kinderen jonger dan 2 jaar, wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.



#### Gebruik bij zwangerschap en lactatie.

Zwangerschappen zijn normaal verlopen bij 1 patiënt en bewust of spontaan afgebroken bij 4 patiënten in de hydroxycarbamide groep. Gebruik van hydroxycarbamide wordt afgeraden bij zwangerschap en lactatie. Het gebruik moet indien mogelijk 3-6 maanden voor het begin van een zwangerschap worden gestaakt.

**Conclusie:** Hydroxycarbamide dient niet te worden toegepast bij patiënten met ernstige lever- of nier-functiestoornis. Gebruik bij zwangerschap, lactatie en bij kinderen onder 2 jaar wordt ontraden. Daarnaast dient hydroxycarbamide niet te worden toegepast wanneer myelosuppressie toxische waarden bereikt.

#### **4.e. Gebruiksgemak**

Behandeling met hydroxycarbamide dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen. Voorafgaande en tijdens behandeling is nauwlettende klinische controle van de hematologische status alsmede de nier- en leverfuncties noodzakelijk. Zowel de eerste twee maanden van de behandeling (instelfase) als bij gebruik van de maximale dosis van 35 mg/kg/dag, dient deze controle elke twee weken plaats te vinden. Wanneer patiënten stabiliteit hebben bereikt op lagere doses is elke twee maanden controle nodig. Naast dagelijkse orale inname van hydroxycarbamide dient foliumzuur ook dagelijks te worden ingenomen. Indien na 3-6 maanden behandeling met de maximale dosis respons uitblijft (opnieuw optreden van crises of geen afname van aantallen crises) is verdere behandeling waarschijnlijk niet zinvol.

## **5. Overige overwegingen**

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

Geneesmiddel	Prijs (€)	Gemiddelde dosering	Kosten (€) per jaar
Siklos	25,00 euro per tablet van 1000 mg	20 mg/kg/dag	14.525,48

\* Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg en een dosering van 20 mg/kg/dag

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

Hydroxycarbamide is al op de Nederlandse markt onder de merknaam Hydrea. De prijs voor een Hydrea capsule is 0,30 euro per 500 mg, wat de jaarlijkse kosten voor off-label gebruik per patiënt op €346,32 brengt.

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

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

De fabrikant claimt: "Op basis van 2 placebogecontroleerde onderzoeken (waarin Siklos® of placebo werd toegevoegd aan de ondersteunende behandeling bij kinderen en volwassenen met symptomatische SCZ) en 21 open-label studies (waaronder 4 lange termijn cohortstudie) is aangetoond dat Siklos® een therapeutische meerwaarde heeft bij de preventie van recidiverende, pijnlijke VOC waaronder het ACS bij kinderen en volwassenen met symptomatische SCZ indien patiënten ernstige klachten (3 VOC in de afgelopen 12 maanden of  $\geq 2$  ACS complicaties per jaar) van SCZ ondervinden."

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

Hydroxycarbamide heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van sikkelcelziekte bij kinderen en volwassenen met sikkelcelziekte, die in het voorafgaande jaar 3 of meer crises hebben gehad. De werkzaamheid van hydroxycarbamide is aangetoond in twee placebo gecontroleerde studies wat betreft de preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het ACS. De lange termijn effecten op de ontwikkeling van maligniteiten (vnl. leukemie) en de groei van kinderen zijn nog niet bekend en dienen nog verder in kaart te worden gebracht.

## **7. CFH-advies**

Hydroxycarbamide toediening vermindert het aantal (ziekenhuisopnames door) vaso-occlusieve crises, waaronder het "acute chest syndrome", bij patiënten met sikkelcelziekte (met  $\geq 3$  vaso-occlusieve crises in het voorafgaande jaar) met circa de helft. De voornaamste bijwerking is onderdrukking van het beenmerg. In de studies is geen significant effect op overleving aangetoond.

## 8. Literatuur

---

- <sup>1</sup> Fechter MM, et al. Richtlijnen voor de behandeling van acute pijnlijke crises bij patiënten met sikkelcelziekte. *nederlands tijdschrift voor hematologie* 2006;3(2):66-72.
- <sup>2</sup> Schnog J.B. et al. Sick cell disease; a general overview. *The Netherlands Journal of Medicine*, 2004;62(10):364-74.
- <sup>3</sup> Biemond B.J. Preventie en behandeling van sikkelcelziektegerelateerde complicaties. *Nederlands tijdschrift voor hematologie* 2009;6(2):56-61.
- <sup>4</sup> Platt O.S., et al. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358:1362.
- <sup>5</sup> Hematologie-protocolle Sikkelcelziekte UMCG Versie 02-02-2004
- <sup>6</sup> Platt O.S., Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Eng J Med* 1994;330(23):1639-44.
- <sup>7</sup> Kerkhoffs J-LF, Smiers FJ, Biemond BJ, Overwegingen en dilemma's rond allogene stamceltransplantatie voor sikkelcelziekte. *Nederlands tijdschrift voor hematologie*. 2009
- <sup>8</sup> Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease, rates and risk factors, *N Engl J Med* 1991; 325(1):11-16.
- <sup>9</sup> Peters M, et al. Sikkelcelziekte in de hielprikscreening. *Ned tijdschr geneeskd* 2009;153B:359.
- <sup>10</sup> Peters M, en Heijboer H. Nieuwe behandeling van sikkelcelziekte bij kinderen. *Nederlands tijdschrift voor hematologie*. 2004; 4:155-161.
- <sup>11</sup> Ferster A, Tahiri P, Vermeylen C, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease *Blood* 2001; 97(11):3628-3632.
- <sup>12</sup> Rees D, Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *British J. of Haematology* 2003; 120:744-752.
- <sup>13</sup> Vermeylen C Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Blood reviews* 2003; 17:163-166.
- <sup>14</sup> Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al., Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *NEJM* 1995; 332(20):1317-1322.
- <sup>15</sup> Ferster A et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anaemia: a paediatric clinical trial. *Blood* 1996; 88:1960-4.
- <sup>16</sup> Europees Openbaar Beoordelingsrapport (EPAR) SIKLOS Scientific discussion EMEA 2007
- <sup>17</sup> Charache S, Barton FB, Moore RD, et al., Hydroxyurea and Sickle Cell Anemia. *Medicine* 1996; 75(6):300-326.
- <sup>18</sup> Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of Hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia *JAMA* 2003; 289(13):1645-1651.
- <sup>19</sup> Bos J.M., Bouvy M.L., de Boer A. Verdieping beoordelingsmethodiek geneesmiddelen: vaststelling therapeutische waarde van geneesmiddelen Eindrapportage december 2008

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 oktober 2009.*

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

## Kostenconsequentieraming van opname van hydroxycarbamide (Siklos®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding

Hydroxycarbamide (Siklos®) is een weesgeneesmiddel dat geregistreerd is voor de preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het 'acute chest syndrome' bij pediatrische en volwassen patiënten met symptomatische sikkelcelziekte. De behandeling is bestemd voor kinderen vanaf 2 jaar, adolescenten en volwassenen<sup>1</sup>. De fabrikant vraagt plaatsing van hydroxycarbamide op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie. In de onderhavige kostenconsequentieraming (KCR) worden de kosten van opname van hydroxycarbamide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) geschat.

### 2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze kostenconsequentieraming volgt deels de berekening van de fabrikant.

#### *Behandeling en aantal patiënten*

In Nederland is de prevalentie van sikkelcelziekte ongeveer 0,4 per 10.000 inwoners, terwijl de prevalentie in de gehele Europese Unie 0,56 per 10.000 inwoners bedraagt<sup>1,2</sup>. In Nederland zijn ongeveer 800 patiënten met sikkelcelziekte<sup>3</sup>. Sikkelcelziekte komt vooral voor bij mensen die oorspronkelijk uit Afrika, Suriname en de Nederlandse Antillen komen en tot het negroïde ras behoren. Sinds 1 januari 2007 worden alle pasgeborenen gescreend op sikkelcelziekte via de hielprik. In 2007 werd bij 41 van de in totaal 182.303 gescreende pasgeborenen de diagnose sikkelcelziekte gesteld<sup>4</sup>.

De behandeling van sikkelcelziekte is gericht op: 1) preventie; 2) symptomatische behandeling van de complicaties vaso-occlusieve crises (VOC) en 'acute chest syndrome' (ACS) en 3) curatie door middel van een stamceltransplantatie. Op dit moment bestaat de preventieve behandeling van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het 'acute chest syndrome' bij sikkelcelziekte uit het off-label gebruik van hydroxycarbamide (Hydrea®) of chronische bloedtransfusies, waarna soms, bij het niet aanslaan van de behandeling, een beenmergtransplantatie volgt. Het oncolyticum Hydrea® (hydroxycarbamide) is geregistreerd voor de behandeling van oa. chronische myeloïde leukemie<sup>5</sup>.

Hydroxycarbamide (Siklos®) is het eerste (wees)geneesmiddel dat geregistreerd is voor de preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het 'acute chest syndrome' bij pediatrische en volwassen patiënten met symptomatische sikkelcelziekte. Alle patiënten die voorheen een behandeling met het off-label gebruikte Hydrea® kregen, komen in aanmerking voor behandeling met Siklos®. Nieuwe patiënten worden met Siklos® behandeld.

Alle patiënten met een recidiverende vaso-occlusieve crisis komen in aanmerking voor preventieve behandeling met hydroxycarbamide. In de praktijk wordt hydroxycarbamide (gebaseerd op off-label Hydrea® gebruik) vaak pas na het optreden van 3 of meer VOCs toegepast<sup>6</sup> hetgeen overeenkomt met het gebruik in de klinische studies (zie farmacotherapeutisch rapport<sup>7</sup>). De fabrikant stelt dat ongeveer 20% van de sikkelcelpatiënten in aanmerking komt voor behandeling met hydroxycarbamide. Deze schatting is gebaseerd op de opinie van internationale experts en wordt niet toegelicht. In deze kostenconsequentieraming wordt een doorrekening gedaan voor 20% van de sikkelcelpatiënten die hydroxycarbamide krijgen. Van de in totaal 800 sikkelcelpatiënten komen dus 160 patiënten in aanmerking voor behandeling met hydroxycarbamide. Nederlandse (kinderarts)-hematologen geven aan dat ongeveer 20% van de patiënten de behandeling zal stoppen vanwege van geen of te weinig respons, te weten 32 patiënten. Patiënten met een zwangerschapswens moeten de behandeling staken, dit kleine aantal is niet meegenomen in deze doorrekening. Het aantal potentiële patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met hydroxycarbamide bedraagt 128 patiënten.

Volgens de 1B-tekst is hydroxycarbamide behandeling bestemd voor kinderen vanaf 2 jaar, adolescenten en volwassenen; gegevens over de leeftijdsopbouw van de behandelde patiënten

ontbreken. In deze kostendoorrekening gaan we uit van de Nederlandse behandelgegevens, te weten van alle behandelde patiënten is 65% volwassenen (gem. lichaamsgewicht 75kg) en 35% kinderen (gem. lichaamsgewicht 25kg).

#### Kosten

Voor hydroxycarbamide is geen Defined Daily Dose (DDD) vastgesteld. Een tablet bevat 1000 mg hydroxycarbamide, via breukgleuven te verdelen in 4 delen van elk 250 mg. De aanbevolen dosis is 20 mg hydroxycarbamide/ kg lichaamsgewicht/ dag. Volgens de IB tekst is de initiële dosering 15 mg hydroxycarbamide/ kg lichaamsgewicht/ dag en ligt de gebruikelijke dosering tussen de 15 en 35 mg hydroxycarbamide/ kg lichaamsgewicht/ dag. De behandeling is levenslang. Voor de berekening in deze kostenconsequentieraming is uitgegaan van een dagelijkse dosering van 20 mg hydroxycarbamide/ kg lichaamsgewicht/ dag.

De apotheekinkoopprijs (AIP) voor 30 tabletten hydroxycarbamide is € 750,00. De kosten voor een jaar behandeling van een volwassene (gemiddeld gewicht 75 kg) met hydroxycarbamide zijn €14.525,48 (inclusief BTW en WTG-opslag en clawback). De kosten voor een jaar behandeling van een kind (gemiddeld gewicht 25 kg) met hydroxycarbamide zijn €4.841,83 (inclusief BTW en WTG-opslag en clawback).

Het off-label gebruik van Hydrea® voor de indicatie sikkelcelziekte is niet doorgerekend in deze kostenconsequentieraming. De kosten voor een jaar behandelen van een volwassen patiënt zijn ongeveer €346,32 (inclusief BTW, exclusief afleververgoeding<sup>9</sup>), hetgeen aanzienlijk minder is dan de kosten voor Siklos®.

#### Marktpenetratie

De marktpenetratie gegevens voor hydroxycarbamide zijn geschat door de fabrikant. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 30% in het eerste jaar, 50% in het tweede jaar en 70% in het derde jaar.

### 3. Kostenconsequentieraming

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de totale kosten van opname van hydroxycarbamide in het GVS. De marktpenetratie wordt geschat op 30% in het eerste jaar, oplopend tot 70% in het derde jaar na opname in het GVS.

Als 20% van de sikkelcel patiënten (n=128) hydroxycarbamide gaat gebruiken dan worden de totale kosten het eerste jaar na opname in het GVS geschat op €0,43 miljoen, oplopend tot €0,99 miljoen drie jaar na opname in het GVS.

In de praktijk zullen de totale kosten van hydroxycarbamide waarschijnlijk lager liggen, aangezien in de praktijk de therapietrouw niet 100% is zoals gesteld in deze doorrekening maar lager ligt. Opname van hydroxycarbamide in het GVS gaat gepaard met meerkosten. De gepresenteerde ramingen van meerkosten zullen enigszins lager uitvallen, doordat de kosten van het off-label gebruik van Hydrea® vervallen (jaarlijks €346,32 per volwassen patiënt). Maar dit maakt niet veel verschil op de totale meerkosten, gezien de veel hogere jaarlijkse kosten van Siklos® (behandeling van een volwassen patiënt is €14.525,48).

**Tabel 1 Uitgangspunten KCR**

Aantal potentiële patiënten	Min. 128		
Jaarlijkse kosten hydroxycarbamide volwassene	€14.525,48		
Jaarlijkse kosten hydroxycarbamide kinderen	€4.841,83		
	Behandeling 65% volwassenen en 35% kinderen		
Marktpenetratie	2009	2010	2011
	30%	50%	70%

**Tabel 2. Doorrekening kostenconsequenties**

	Marktpenetratie	Gebruikers	Totale meerkosten	
<b>Jaar 1 (2009)</b>				
Aantal patiënten 128	30%	38	€427.630,00	
<b>Jaar 2 (2010)</b>				
Aantal patiënten 128	50%	64	€712.716,00	
<b>Jaar 3 (2011)</b>				
Aantal patiënten 128	70%	90	€997.803,00	

#### 4. Referenties

1. EMA. EPAR rapport Siklos® . [www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/siklos/siklos.htm](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/siklos/siklos.htm)
2. Modell B et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67:39-70.
3. Biemond BJ. Preventie en behandeling van sikkelcelgerelateerde complicaties. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2009;6(2):56-61
4. Peters M et al. Sikkelcelziekte in de hielprikscreening. *Ned Tijdschr geneesk* 2009; 153B:359
5. <http://www.fk.vz.nl>
6. <http://www.hematologiegroening.nl/protocollen/index.htm>
7. Farmacotherapeutisch rapport Siklos
8. <http://www.medijkosten.nl>