

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
7 mei 2010

Ons kenmerk
ZORG/ZA/2010060220

Behandeld door
W. Goettsch

Doorkiesnummer
(020) 797 8057

Onderwerp
trabectedine (Yondelis®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake trabectedine (Yondelis®) afgerond. De Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel "Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen" bij CVZ gedeponneerd in een brief van 12 oktober 2009 (09.3795/CB/YK). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van trabectedine (Yondelis®) bij de indicatie weke delen sarcoom.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt:
Bij intramurale tweedelijnsbehandeling van leiomyosarcomen en myxoid liposarcomen, nadat eerdere behandeling met andere chemotherapie heeft gefaald of niet werd verdragen, heeft trabectedine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

Jaarlijks zullen er tussen de 200 en 280 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine. De kosten per behandeling bedragen € 22.312,- op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor trabectedine bedragen per jaar circa 4,4 tot 6,2 miljoen euro. Uitgaande van een gemiddelde van deze twee, zullen de kosten per jaar op ongeveer 5,3 miljoen euro uitkomen.

De aanvrager geeft aan dat de behandeling van patiënten, in het kader van de prospectieve patiëntenregistratie, gecoördineerd zal worden vanuit het LUMC. Daarnaast zullen de volgende academische centra participeren: Daniël den Hoed, VUMC, AvL, UMCG en UMCN. Het kosten criterium voor opname in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen bedraagt €600.000,- per jaar per academisch ziekenhuis. Behandeling in de zes academische ziekenhuizen resulteert in een maximale theoretische drempel van € 3.6 miljoen per jaar. De kostenprognose voor trabectedine overschrijdt deze drempel en voldoet daarmee aan het kosten criterium.

00

De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek voldoende heeft uitgewerkt.

CVZ concludeert dat de NZa trabectedine (Yondelis®) aan de beleidsregel Weesgeneesmiddelen in de academische ziekenhuizen kan toevoegen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport trabectedine (Yondelis®) bij de indicatie wekedelen sarcoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel trabectedine (Yondelis®), concentraat 0,25 mg voor infusievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met beste ondersteunende zorg. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Trabectedine is geregistreerd als weesgeneesmiddel. De ervaring met trabectedine is beperkt en betreft bijna uitsluitend de patiënten zoals opgenomen in de klinische studies in het registratiedossier. Deze hadden hoofdzakelijk leiomyo- en liposarcomen. De werkzaamheid en effectiviteit zijn alleen onderzocht in fase II en retrospectief onderzoek, bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd leiomyo- of liposarcoom, die faalden op of niet behandeld konden worden met antracyclinen en/of ifosfamide. De mediane algehele overlevingsduur in de diverse onderzoeken loopt uiteen van 9 tot 13 maanden, de mediane PFS van 1,9 tot 3,5 maanden. In het onderzoek dat in de registratie centraal stond werd bij het geregistreerde doseerschema een mediane overlevingsduur van 13,8 (12,5-18,6) maanden gevonden en een mediane tijd-tot-progressie van 3,7 (2,1-5,4) maanden. Dit komt overeen met het behandelresultaat van alternatieve tweedelijnsbehandelingen, maar directe vergelijking van trabectedine met beste ondersteunende zorg ontbreekt. Met trabectedine kan mogelijk een verlenging van de periode van stabiele ziekte worden bereikt, overlevingswinst is nog niet aangetoond. Het is niet mogelijk om een directe vergelijking te maken, maar via een indirecte vergelijking is vastgesteld dat trabectedine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg heeft.

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

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij intramurale tweedelijnsbehandeling van leiomyosarcomen en myxoïd liposarcomen, nadat eerdere behandeling met andere chemotherapie heeft gefaald of niet werd verdragen, heeft trabectedine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

2. Inleiding

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

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

Weke delen sarcomen (kwaadaardige zwellingen in de weke delen) komen niet vaak voor: bij volwassenen komt 1% van alle maligniteiten voort uit de weke delen, bij kinderen is dit ruim 8%.¹ Het meest komen ze voor in de benen (40%), in de borst en de buikwand (25%), in de armen (15%) en in het hoofd/halsgebied (15%). Jaarlijks worden in Nederland circa 500 volwassenen en 25 kinderen gediagnosticeerd met een weke delen sarcoom. Uit langlopende kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Zuid blijkt er een toename te zijn van de incidentie (van 21 naar 34 per 1 miljoen personen/jaar) van weke delen sarcoom bij mannen.

Een weke delen sarcoom ontstaat als tijdens de ontwikkeling van steun-, spier- of perifeer zenuwweefsel de celdeling ontspoord. Een weke delen sarcoom ontstaat niet uit dit weefsel maar lijkt op cellen van een van die weefsels. De meest voorkomende weke delen sarcomen zijn het liposarcoom, leiomyosarcoom, synovia sarcoom, maligne perifere zenuwschede tumor, (lymf)angiosarcoom, Kaposi-sarcoom en gastro-intestinale stroma tumoren. Er bestaan meer dan 50 subtypes. Gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST) en Ewing sarcoom komen vooral bij kinderen voor. Een betrouwbare typering van weke delen sarcoom is moeilijk en er zijn relatief grote discrepanties tussen beoordelaars. Weke delen sarcomen presenteren zich als een vaste massa in het subcutane weefsel of diep in de spierweefsels. De zwellingen worden vaak pas laat opgemerkt door de patiënt. Reden hiervoor is dat ze meestal een langzame groei vertonen, diep in de weefsels liggen en laat pijn of functieverlies veroorzaken.

De behandeling van weke delen sarcomen wordt beschreven in een CBO-consensus van 2004.¹ Vanwege het zeldzaam voorkomen van weke delen sarcoom en door de verschillen in presentatie gaat de voorkeur uit naar behandeling in gespecialiseerde centra waarin specialistische kennis en ervaring kan worden gecombineerd. Sarcomen worden zo mogelijk operatief verwijderd. Bij een weke delen sarcoom in een extremiteit wordt de voorkeur gegeven aan een zo ruim mogelijke resectie in combinatie met radiotherapie, boven amputatie. Als primaire chirurgische behandeling niet mogelijk is, wordt het behandelplan met name bepaald door lokale tumor kenmerken en/of de aanwezigheid van metastasen. Indien alleen lokale factoren een rol spelen kan de resectabiliteit worden verhoogd door primaire radiotherapie, (inductie) chemotherapie en regionale geïsoleerde perfusie. Als blijkt dat het sarcoom tijdens de operatie niet ruim genoeg is verwijderd, of bij een lokaal recidief van het sarcoom wordt (uit- of inwendige) bestraling aanbevolen na operatie van het recidief. Bij sommige patiënten met een weke delen sarcoom is bestraling de enige toegepaste (palliatieve) behandeling.

Er is geen onderbouwing voor preoperatief (neoadjuvant) toedienen van chemotherapie.¹ Adjuvante chemotherapie wordt momenteel alleen in studieverband toegepast. Bij gemetastaseerd weke delen sarcoom dient behandeling met chemotherapie eveneens bij voorkeur in onderzoeksverband te worden toegepast. Monotherapie bestaande uit doxorubicine (een antracycline antibioticum met oncolytische werking) of ifosfamide (een stikstofmosterdderivaat) wordt als standaardtherapie beschouwd bij de behandeling van gemetastaseerd weke delen sarcoom. Hiermee wordt in de eerste lijn een responspercentage van 20-30% bereikt. De mediane overleving is circa 1 jaar.² Medicamenteuze behandeling is aangewezen indien chirurgie geen of onvoldoende effect heeft, onmogelijk is of wanneer de aandoening recideert. Voor de eerstelijns medicamenteuze behandeling gaat de voorkeur uit naar ifosfamide of doxorubicine (75 mg/m² eenmaal per 3 weken). De optimale dosis en het optimale schema van ifosfamide wordt momenteel nog onderzocht; de maximaal haalbare dosis is 9 g /m² eenmaal per 3 weken. In drie gerandomiseerde onderzoeken is aangetoond dat combinatiechemotherapie in vergelijking met monotherapie geen winst in overleving oplevert, terwijl het wel meer bijwerkingen geeft. Er zijn aanwijzingen dat de reactie op chemotherapie deels afhankelijk is van het histologische type van een weke delen sarcoom. Ewing- en rhabdomyosarcoom zijn meer gevoelig voor chemotherapie: een responspercentage van meer dan 60% is bij volwassenen gemeld.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Op dit moment bestaat er geen standaard tweedelijns chemotherapie bij de behandeling van weke delen sarcoom anders dan beste ondersteunende zorg. De Nederlandse Vereniging voor Medische

Oncologie (NVMO) en de ESMO (Guideline working group) merken op dat docetaxel in combinatie met gemcitabine werkzaam lijkt als eerste en tweedelijns chemotherapie bij leiomyosaroom.³ In fase 2 onderzoeken waren voor deze combinatie de responspercentages (ORR) tussen 16 en 21%.^{3,4} Met de combinatie gemcitabine/docetaxel was de mediane progressievrije overlevingsduur (progression free survival, PFS) 6,2 maanden, de mediane algehele overlevingsduur (overall survival, OS) 17,9 maanden.⁴ Voorts zijn er nog nieuwere behandelingen met anti-angiogenese middelen, mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-remmers en tyrosine-kinaseremmers in onderzoek.⁵ Bovengenoemde middelen zijn echter niet officieel geregistreerd voor deze indicatie en worden dan ook niet meegenomen als vergelijkende behandeling in dit rapport. Trabectedine is geregistreerd voor gebruik na falen of het niet kunnen toepassen van antracyclinen en/of ifosfamide. Het gebruik dient dus vergeleken te worden met beste ondersteunende zorg.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de EPAR^{6,7}, de IB tekst⁸, en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 30 november 2009 (zoektermen: trabectedin en sarcoma) leverde één nieuw onderzoek op.¹⁹

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Criteria

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

Het prospectieve fase II onderzoek van Therasse et al is opgezet om RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) en WHO criteria voor tumorrespons met elkaar te vergelijken.^{9,10} RECIST heeft als voordeel dat unidimensionale metingen worden gebruikt voor het bepalen van de afname of toename in tumormassa, terwijl de WHO criteria uitgaan van bidimensionale metingen.^{9,11} De conclusie was dat RECIST een bruikbaar alternatief is bij weke delen sarcoom (uitgezonderd GIST tumoren). Dit onderzoek is niet meegenomen in onderstaande beoordeling, omdat de geïncludeerde patiënten reeds deel uitmaakten van het onderzoek van Le Cesne et al. dat verderop aan de orde komt. De fase II onderzoeken van Garcia-Carbonero et al [2005]¹² en Zelek et al¹³ worden niet meegenomen in dit rapport, omdat trabectedine hierin werd toegepast buiten de geregistreerde indicatie, namelijk respectievelijk als eerstelijns chemotherapie en bij gevorderde borstkanker.

Fase II onderzoeken

Er zijn vier fase II onderzoeken gepubliceerd die de werkzaamheid van trabectedine (1.5 mg/m² via een 24 uren infusie, elke 3 weken) bij diverse typen weke delen sarcoom ondersteunen.¹⁴⁻¹⁷

Kenmerken onderzoeken

De geïncludeerde patiënten hadden gemetastaseerde ziekte en faalden op eerdere chemotherapie (in het merendeel bestaande uit antracyclines en/of ifosfamide). Meer dan 90% van de patiënten had tumorprogressie bij start van het onderzoek. Exclusiecriteria waren metastasen in het centraal zenuwstelsel en/of ernstige bijkomende ziektes. In deze vier fase II onderzoeken waren de meest voorkomende wekedelentumoren: een *leiomyosarcoom* (36-42%), een *liposarcoom* (10-28%) en *synoviaalsarcoom* (3-17%).¹⁸ Patiënten met sarcomen die weinig gevoelig voor trabectedine zijn gebleken (bijvoorbeeld rhabdomyosarcoom, osteosarcoom en GIST) werden in een aantal fase 2 onderzoeken uitgesloten van deelname^{14,15} of apart geanalyseerd¹⁶. In twee onderzoeken^{14,16} ontving

circa eenderde van de patiënten trabectedine gedurende meer dan 6 behandelingscycli; in de andere onderzoeken gedurende mediaan 4 cycli¹⁴ of mediaan 2 cycli¹⁵.

Uitkomsten

De uitkomsten van de gepubliceerde fase II onderzoeken worden beschreven in tabel 1. De mediane overleving was 9-13 maanden, en bij meer dan 24% van de patiënten was geen tumorprogressie opgetreden na 6 maanden.^{14,16} De totale overleving na 1 jaar varieerde van ca. 43-53%^{15,17} en was in één onderzoek na 2 jaar 30%¹⁴.

Tabel 1. Respons van behandeling met trabectedine in fase 2 studies (effectmaten volgens WHO)

Uitkomstparameter	Yovine et al ¹⁴	Garcia-Carbonero et al ¹⁵	Le Cesne et al ¹⁶	Roylance et al ¹⁷
n	54 (52 evalueerbaar)	36	104 (99 evalueerbaar)	21
Mediane follow-upduur (maanden)	26 (range 15-39)	39 (range 2,1-44)	34	4 cycli (van 4 weken)
Objectieve respons [ORR], % (95% BI)	3,7 (0,5-12,8)	8 (2-23)**		
- Complete respons				
- Partiële respons [PR] (%)	3,7	6	8,1	14
- Beperkte respons [MR] (%)	7,4	6		
- Stabiele ziekte [SD] (%)				
totaal	33,4		46	38 *
≥6 mnd	16,7		26	
≥2, <6 mnd:	16,7		20	
- Progressieve ziekte (%)	52		35	
- Niet geëvalueerd	3,7		1	
Mediane PFS, maanden (95% BI)	1,9 (0,69 -30,62)	1,7 (1,3-4,4)	3,5 (2,5-4,1)#	
PFS, % (95% BI)				
na 3 mnd			52	
na 6 mnd	39		29	59
na 12 mnd	24	9,4 (3,2-27)	17	18
Mediane OS, maanden (95% BI)	13 (0,7-34)	12 (8,1-27)	9,2 (7,9-12)##	
Overleving (%-95%BI)				
na 1 jaar		53 (39-73)	42	43
na 2 jaar	30			

PFS: progressievrije overlevingsduur. OS: algehele overlevingsduur. 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

* mediaan ged, 4,5 maand

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

105 (75-124) dagen

278 (238-368) dagen.

Registratiestudie: fase II onderzoek van Demetri et al¹⁹

Het (inmiddels gepubliceerde) open gerandomiseerde fase II onderzoek 'ET743-STS-201 van Demetri et al heeft in de registratie een belangrijke rol gespeeld.^{6,19} In dit onderzoek is de invloed van een tweetal doseringsregimes onderzocht op de tijd tot progressie bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd wekedelen sarcoom (m.n. lipo- of leiomyosarcoom). Het betreft patiënten wier ziekte gevorderd is of waarbij zich na behandeling met minimaal antracyclinen en/of ifosfamide een terugval voordoet. Overigens was dit onderzoek oorspronkelijk niet gerandomiseerd en opgezet om een optimaal doseerschema te selecteren voor verder onderzoek. Op basis van de vroege uitkomsten heeft men besloten het onderzoek om te zetten in een gerandomiseerd onderzoek, waarin twee doseerschema's direkt met elkaar worden vergeleken. Patiënten konden bij falen van het ene doseerschema (3-weekse cyclus: 1,5 mg/m² 24-uurs infusie elke 3 weken) overgaan op het alternatieve schema (4-weekse cyclus: 0,58 mg/m² 3-uurs infusie wekelijks gedurende drie weken plus een week pauze). Ca 32% van de patiënten gingen van het 4-weekse schema over naar het 3-weekse schema, in het merendeel wegens progressie van de ziekte. Slechts 4% ging over van de toediening eenmaal per drie weken naar het alternatieve doseerschema.

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

Uitkomsten

De belangrijkste resultaten van het onderzoek van Demetri et al zijn opgenomen in tabel 2. De mediane vervolgduur was 28-30 maanden. Bij de laatste analyse (25 mei 2007) hadden inmiddels 206 patiënten ziekteprogressie bereikt (inclusief overlijden).

Er was geen significant verschil in het percentage patiënten zonder progressieve ziekte op het tijdstip 6 maanden in de twee onderzoekarmen (cyclus 3 weken vs cyclus 4 weken): 37% (95%BI: 26-48) vs 27% (95%BI:19-39). Ruim de helft van de patiënten (ca. 60% [95%BI: 52-69]) was nog in leven na een vervolgduur van 1 jaar.

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

Tabel 2. Registratiestudie (EPAR, Demetri et al 2009¹⁹) (effectmaten volgens RECIST)

Uitkomstparameter	Cyclus 3 weken: trabectedine 1.5 mg/m ² elke 3 weken (infusie in 24 uur)	Cyclus 4 weken: trabectedine 0.58 mg/m ² ged. 3 achtereenvolgende weken (infusie in 3 uur)	hazard ratio (95% BI), p
	n=136	n=134	
mediane aantal cycli	5	2	
mediane TTP (maanden - 95%BI)*	3,7 (2,1-5,4)	2,3 (2,0-3,5)	0,734 (0,554-0,974), p=0,0302
mediane PFS ⁶ (maanden - 95%BI)	3,5 (2,0-4,5)	2,1 (1,9-3,4)	
ORR (%) **	6	2	
Mediane overleving (maanden- 95%BI)	13 (12,5-18,6)	11,8 (8,9-14,9)	0,843 (0,653-1,090), p=0,1920

TTP: tijd tot progressie. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. PFS: progressievrije overlevingsduur. OS: algehele overlevingsduur. ORR: Objective response rate.

* Primair eindpunt.

** 248 evalueerbare patiënten, geen significant verschil; bij interim analyse 31/05/2006 (n=266) was de ORR 44,0(1,1-9,9) vs. 1,0 (0,0-5,5) in het 3- vs. 4-weeksschema.⁶

Ondersteunende onderzoeken

In het EPAR worden voorts drie ondersteunende, niet-vergelijkende fase II onderzoeken genoemd (ET-B-005-98, ET-B-008-98 en ET-B-017-99).⁶ In deze onderzoeken zijn patiënten opgenomen met maximaal 2 voorafgaande behandelingen, 'meetbare ziekte', WHO performance score <2, en adequate hematologische, lever- en nierfunctie. Patiënten met GIST en Ewing's sarcoom werden geëxcludeerd (n=6). De patiënten werden behandeld met trabectedine in dezelfde bovengenoemde 3-weekscyclus. Het primaire eindpunt was het respons percentage volgens de WHO criteria, secundaire eindpunten waren PFS en OS. Het respons percentage liep in deze onderzoeken uiteen van 0 (0-14,8) tot 9,1 (2,5-21,7). De OS liep uiteen van 8,7 (5,5-11,7) tot 13,9 (8,9-19,4), de mediane PFS van 1,6 (1,3-2,8) tot 2,9 (1,8-4,6) maanden.

Ten slotte is de werkzaamheid van trabectedine bij met name myxoïd liposarcoom, gekenmerkt door twee specifieke chromosomale translokaties, retrospectief onderzocht bij 51 patiënten met gevorderde ziekte, voorafgaande behandeling met antracyclines en ifosfamide, een levensverwachting van tenminste 3 maanden en redelijk-goede conditie (ECOG performance status 0-2), gedurende een mediane vervolgduur van 14 maanden (8,7-20).²⁰ Een objectieve respons trad op bij 51% (36-65) van de patiënten (namelijk complete respons 4%, partiële respons 47%, stabiele ziekte 27% en progressieve ziekte 10%). De mediane progressievrije overleving bedroeg 14 maanden (13-21), maar was bij de patiënten met een objectieve respons langer (ca. 20 maanden). Na 6 maanden was 88% (79-95) progressievrij. De OS is niet bepaald.

Discussie: Het onderzoek naar het weesgeneesmiddel trabectedine is beperkt tot fase II niet-vergelijkend onderzoek en retrospectief observationeel onderzoek. De mediane OS in de diverse onderzoeken loopt uiteen van 9 tot 13 maanden (bij de meeste onderzoeken ongeveer 12 maanden), de mediane PFS van 1,9 tot 3,5 maanden. In het onderzoek dat in de registratie centraal

stond werd bij het geregistreerde doseerschema een mediane OS van 13,8 (12,5-18,6) maanden gevonden, een mediane tijd-tot-progressie van 3,7 (2,1-5,4) maanden en een tumorrespons ('objective response rate') bij 2-6%. Bij patiënten met vooraf behandeld myxoïd liposaroom werd in retrospectief onderzoek veel vaker (51%) tumorrespons waargenomen. Dit subtype reageert verhoudingsgewijs ook goed op preoperatieve radiotherapie.²¹ Omdat het radiotherapie bij gemetastaseerde ziekte geen optie is, is dit echter geen afdoende verklaring voor de frequente tumorrespons.

Gegevens over de effectiviteit van trabectedine zijn vooral gebaseerd op het registratie-onderzoek (Demetri et al).¹⁹ Helaas ontbreekt een gerandomiseerd onderzoek waarin trabectedine is vergeleken met beste ondersteunende zorg. De EMEA erkent dat dit onderzoek moeilijk uitvoerbaar was geweest in verband met het zeldzame voorkomen van de ziekte. Dit heeft een rol gespeeld in de beslissing om trabectedine slechts onder 'uitzonderlijke omstandigheden' ('exceptional circumstances') toe te laten.⁶ Ondanks het gebrek aan gerandomiseerde onderzoeken wijzen de resultaten van de fase II onderzoeken wel consistent in de richting van (mogelijke) effectiviteit. De populatie patiënten met weke delen sarcomen na falen van behandeling met antracyclinen of ifosfamide is heterogeen, terwijl de onderzoeksgegevens hoofdzakelijk betrekking hebben op liposaroom en leiomyosaroom. Subpopulaties, bijvoorbeeld de groep met myxoïd liposaroom, zijn te klein om gerandomiseerd onderzoek mee uit te voeren met adequate statistische power.⁶

Er is wel een indicatie van de te verwachten PFS en OS af te leiden uit ongeblindeerde onderzoeken naar de effectiviteit van andere therapieën bij wekedelensarcomen. Dit zijn met name de volgende studies:

- Een meta-analyse waarin zeven gerandomiseerde onderzoeken bij 2.185 patiënten met gevorderde wekedelen sarcomen zijn opgenomen.² De patiënten waren voorbehandeld met doxorubicine- of epirubicine-bevattende eerstelijns chemotherapie. De mediane overlevingsduur was 51 weken (12 maanden).
- In een fase II onderzoek bij 27 patiënten die waren voorbehandeld met antracyclinen of ifosfamide, was bij behandeling met docetaxel de mediane OS 7,7 (95% BI 7,3-17) maanden en de mediane PFS 2,4 (3,0-7,1) maanden.²²
- In een tweede open fase II onderzoek bij 122 patiënten, die waren voorbehandeld met cytotoxische therapie of bestraling, was de mediane OS 17,9 maanden voor de combinatie gemcitabine/docetaxel en 11,5 maanden voor alleen gemcitabine. De mediane PFS was 6,2 maanden voor de combinatie gemcitabine/docetaxel en 3,0 maanden voor alleen gemcitabine.²³
- In een eerder fase II onderzoek werden 34 patiënten met onreseerbaar leiomyosaroom, die waren voorbehandeld met doxorubicine-gebaseerde chemotherapie of bestraling, al dan niet met gemcitabine/docetaxel behandeld.³ In de totale groep had 53% een objectieve tumorrespons (hoofdzakelijk partiële respons), de mediane OS was 17,9 (95% BI 11,6-niet te bepalen) en de mediane PFS was 5,6 (4,3-9,9) maanden.⁴

Samengevat lijkt met diverse alternatieve tweedelijnsbehandelingen na falen van antracyclinen/ifosfamide, een mediane OS tussen 8 en 18 maanden en een mediane PFS tussen 2,4 en 6 maanden bereikt te worden. Het behandelresultaat met trabectedine is in dezelfde orde van grootte.

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

4.b. Bijwerkingen

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

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

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

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

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

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gegevens met betrekking tot kwaliteit van leven bij behandeling met trabectedine.

4.d. Ervaring

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

Conclusie: De ervaring met trabectedine is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

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

Onderzoek bij lever- en ernstige nierfunctiestoornissen ontbreekt. Bij leverfunctiestoornissen kan aanpassing van de dosering aan de orde zijn, omdat de systemische blootstelling waarschijnlijk groter is en daarmee het risico van levertoxiciteit verhoogd. Patiënten met een verhoogde bilirubinewaarde mogen niet met trabectedine worden behandeld. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) mag trabectedine eveneens niet worden toegepast. Controle van hematologische parameters, bilirubine, alkalische fosfatase, aminotransferase en CPK moet voorafgaande en tijdens behandeling plaatsvinden. Een half uur voor de toediening van trabectedine dient 20 mg dexamethason te worden toegediend, niet alleen vanwege de anti-emetische profylaxe, maar tevens vanwege de verwachte hepatoprotectieve eigenschappen.

De EMEA heeft bij de eerste jaarlijkse herbeoordeling van trabectedine de registratietekst aangepast, zodanig dat wordt gewaarschuwd voor een potentieel ernstige lokale reactie op de infusieplaats bij gebruik van een perifere veneuze lijn.^{7,8} Het gebruik van een centraal veneuze lijn wordt ten sterkste aanbevolen.⁷ Extravasatie kan lokaal necrose veroorzaken wat debridement noodzakelijk maakt.

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

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

De EMEA heeft bij de eerste jaarlijkse herbeoordeling van trabectedine vastgesteld dat de registratietekst nu vermeldt dat trabectedine niet gelijktijdig met krachtige remmers van het enzym CYP3A4 moet worden toegediend.^{7,8}

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

Conclusie:

Trabectedine kan als tweedelijnschemotherapie worden toegediend, waarbij rekening dient te worden gehouden met het ontstaan van (soms zeer ernstige) bijwerkingen en factoren die het ontstaan van toxische reacties kunnen bevorderen. Het gebruik van een centraal veneuze lijn wordt sterk aangeraden.

4.f. Gebruiksgemak

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

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Voor kostenaspecten wordt verwezen naar de Kostenprognose en Vraagstelling Doelmatigheidstoets.

5.b. Bijzonderheden

In de registratietekst worden voorwaarden gesteld aan de toepassing: absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, trombocytentelling (ANC) $\geq 100.000/\text{mm}^3$, bilirubine \leq bovengrens van normaal (ULN), alkalische fosfatase ≤ 2.5 ULN (overweeg het gebruik van hepatische iso-enzymen 5-nucleotidase of GGT als de verhoging ossaal van oorsprong kan zijn), albumine ≥ 25 g/l, ALAT en ASAT $\leq 2.5 \times$ ULN, creatinineklaring ≥ 30 ml/min., CPK $\leq 2.5 \times$ ULN, hemoglobine ≥ 9 g/dl.

Alle patiënten moeten 30 minuten voor toediening van Yondelis intraveneus 20 mg dexamethason krijgen toegediend, niet alleen als anti-emetische profylaxe, maar ook omdat dit een leverbeschermende werking heeft. Indien nodig kunnen aanvullend anti-emetica worden toegediend.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van trabectedine

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant merkt op dat weke delen sarcoom een zeldzame ziekte is. Trabectedine neemt een unieke plaats in bij de behandeling van weke delen sarcoom. De voorkeursbehandeling voor deze aandoening bestaat uit chirurgie; medicamenteuze behandeling is echter aangewezen wanneer chirurgie geen of onvoldoende effect heeft, onmogelijk is, of wanneer de aandoening recideert. De fabrikant erkent dat toepassing bij voorkeur intramuraal moet plaatsvinden en stelt voor dat trabectedine wordt geplaatst op de lijst geneesmiddelen behorende bij de Regeling Weesgeneesmiddelen.

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

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

Op basis van het beschikbare onderzoek kan worden geconcludeerd dat trabectedine als tweedelijns chemotherapie (na antracycline en/of ifosfamide) bij de behandeling van uitgebreid, gemetastaseerd leiomyo- en myxoid liposarcoom werkzaam lijkt. Met trabectedine kan mogelijk

een verlenging van de periode van stabiele ziekte worden bereikt, overlevingswinst is nog niet aangetoond.

Gezien de status van trabectedine als weesgeneesmiddel en het verwachte voordeel in progressievrije overlevingsduur en tumorrespons heeft trabectedine een plaats bij de tweedelijnsbehandeling van weke delensarcomen indien eerdere behandeling met chemotherapie (vaak bestaande uit antracyclinederivaten en/of ifosfamide) heeft gefaald of niet werd verdragen. Vanwege het zeldzaam vóórkomen van weke delen sarcoom en door de verschillen in presentatie gaat de voorkeur uit naar behandeling in centra waarin specialistische kennis en ervaring kan worden gecombineerd.

7. CFH-advies

7.a. Achtergrond

In 2008 heeft de CFH vastgesteld dat er geen plaats is voor trabectedine als extramurale toepassing in de behandeling van wekedelensarcomen. Een belangrijke overweging daarbij was de kans op soms zeer ernstige en fatale bijwerkingen.

7.b. CFH Advies

Trabectedine heeft een plaats bij de tweedelijnsbehandeling van leiomyosarcoom en myxoid liposarcoom indien eerdere behandeling met chemotherapie heeft gefaald of niet werd verdragen.

8. Literatuur

1. CBO consensus. Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen (herziening). Utrecht: CBO, 2004. www.oncoline.nl
2. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens-a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 150-157.
3. Clinical recommendations. Soft tissue sarcomas : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007;18 (suppl) ii74-76.
4. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824-2831.
5. Mehren Von, M. New therapeutics for soft-tissue sarcomas in adults. *Oncol* 2007; 21: 123.
6. EPAR trabectedine (Yondelis®). Rev. 4, 15/06/2009. CHMP/EMA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/H-773-en6.pdf> [geraadpleegd op 1/12/2009]
7. Yondelis. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Rev. 4, 15/07/2009. CHMP/EMA, Londen, 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/H-773-en8.pdf> [geraadpleegd op 7/12/2009]
8. SPC trabectedine (Yondelis). Rev. 4, 15/07/2009. CHMP/EMA, Londen, 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/emea-combined-h773nl.pdf> [geraadpleegd op 7/12/2009]
9. 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.
10. Therasse P, Le Cesne A, Van Glabbeke M et al. RECIST vs WHO: prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1426-1430.
11. World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Offset publication, Geneva, Switzerland, 1979.
12. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5484-5492.
13. Zelek I, Yovine A, Brain E et al. A phase II study of Yondelis (trabectedin, ET-743) as a 24-h continuous infusion in pretreated advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1610-1614.
14. Yovine A, Riofrio M, Blay JY et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 890-899.

15. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1480-1490.
16. Le Cesne A, Bley JY, Judson I et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European organization for the research and treatment of cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 576-584.
17. Roilance R, Seddon B, McTiernan A et al. Experience of the use of trabectedin (ET-743, Yondelis) in 21 patients with pre-treated advanced sarcoma from a single centre. *Clin Oncol* 2007; 19: 572-576.
18. Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007; 67: 2257-2276.
19. Demetri GD, Chawla SP, Mehren von M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188-4196.
20. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 595-602.
21. Pitson G, Robinson P, Wilke D, et al. Radiation response: an additional unique signature of myxoid liposarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 522-526.
22. Köstler WJ, Brodowicz T, Attems Y, et al. Docetaxel as rescue medication in anthracycline- and ifosfamide-resistant locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 1281-1288.
23. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 2002. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755-2763.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 februari 2010.

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

Kostenprognose van opname van Trabectedine (Yondelis®) in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen

1. Inleiding

De NFU heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognoseerde kosten voor trabectedine (Yondelis®) voor de behandeling van patiënten met gevorderd wekedelen sarcoom, na falen van antracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen 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 Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen. 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 Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen 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

Trabectedine is geregistreerd voor de behandeling van gevorderd wekedelen sarcoom, na falen van antracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is. Gegevens over de werkzaamheid zijn voornamelijk gebaseerd op gebruik bij lipo- en leiomyosarcomen¹.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

De CFH concludeert het volgende over de therapeutische waarde van trabectedine:

“Bij intramurale tweedelijnsbehandeling van leiomyo- en myxoid liposarcomen, nadat eerdere behandeling met andere chemotherapie heeft gefaald of niet werd verdragen, heeft trabectedine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.”²

2.2 Aantal patiënten

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

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

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

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

Uit gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt dat de incidentie van wekedelen sarcoom stijgt. In 2006 werd 694 maal de diagnose wekedelen sarcoom gesteld³. Bij de helft van deze patiënten ontstaan metastases (n = 347). Het grootste deel van deze patiënten (80%) wordt hiervoor behandeld met chemotherapie (n = 278)⁴.

Volgens de inschatting van klinische experts bestaat deze eerste lijnsbehandeling met chemotherapie in 75% van de gevallen uit doxorubicine monotherapie. De rest van de patiënten

(25%) ontvangt de combinatie therapie doxorubicine/ ifosfamide in studieverband⁵. Gegevens over deze studie ontbreken. Voor deze kostenprognose wordt aangenomen dat patiënten die falen op de combinatietherapie buiten studieverband in aanmerking komen voor een tweede lijnsbehandeling.

Uit de EORTC studie naar behandeling bij wekedelen sarcoom en osteosarcoom blijkt dat het respons percentage op een eerste lijns anthracycline bevattend chemotherapie regimen 26% is⁶. Volgens de aanvrager zullen patiënten die niet reageren op een eerstelijns anthracycline bevattend regime (74%; n=206) allereerst in aanmerking komen voor behandeling met ifosfamide, ofwel als combinatietherapie ofwel als monotherapie. Bij falen op ifosfamide of als het gebruik niet geschikt is komen patiënten in aanmerking voor tweedelijnsbehandeling met trabectedine. Patiënten met vergevorderd wekedelen sarcoom die niet reageren op voorgaande behandelingen krijgen 'best ondersteunende zorg' aangeboden^{7,8}.

Het is voornamelijk onduidelijk hoe effectief de verschillende chemotherapie regimes zijn. Er is geen formeel bewijs dat de combinatietherapie effectiever is dan monotherapie. De aanvrager stelt dat patiënten die reageren op eerste lijnsbehandeling met anthracyclines uiteindelijk toch progressie zullen vertonen en ook in aanmerking komen voor behandeling met ifosfamide en tweede lijnsbehandeling met trabectedine. Dit aangezien de behandeling wel een effect op de progressie vrije overleving heeft maar geen effect op de algehele overleving. Gezien de geringe levensverwachting van wekedelen sarcoom, na eerste lijnsbehandeling met anthracyclines is de gemiddelde algehele overleving (OS) 51 weken⁶, zal een deel van de patiënten overleden zijn en niet in aanmerking komen voor de tweede lijnsbehandeling met trabectedine. Het is onduidelijk hoeveel patiënten na falen op een eerste lijnsbehandeling (doxorubicine, ifosfamide of de combinatietherapie doxorubicine/ifosfamide) in aanmerking komen voor een tweede lijnsbehandeling met trabectedine.

Als we uitgaan van de aanname dat alle patiënten die een eerste lijnsbehandeling hebben gehad in aanmerking komen voor een tweede lijnsbehandeling met trabectedine dan zijn er in totaal 278 patiënten. Als we rekening houden met de kans op overlijden, persoonlijke overwegingen en deelname aan andere klinische studies dan resteert 70% van de potentiële patiëntenpopulatie, volgens een niet onderbouwde schatting van de aanvrager, te weten 195 patiënten.

In deze kostenprognose wordt uitgegaan van **200-280** potentiële patiënten.

2.3 Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosering van trabectedine bedraagt 1,5 mg/m² lichaamsoppervlak via een 24 uur durende intraveneuze infusie toegediend per drie weken. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlakte van 1,75 m² bedraagt de gemiddelde dosering 2,7 mg per drie weken. In de pivotal klinische fase II studie werden mediaan 5 cycli gegeven, in de andere fase II studies werden mediaan 3 cycli gegeven². In deze kostenprognose gaan we uit van 4 cycli. Trabectedine is verkrijgbaar als concentraat voor oplossing van 0,05 mg/ml in een flacon met 0,25 mg en in een flacon met 1 mg. Voor 1 cyclus zijn twee 1 mg flacons en drie 0,25 mg flacons nodig.

2.4 Kosten

De aanvrager geeft aan dat de prijs van trabectedine hetzelfde zal zijn als die in België en Duitsland. Dit is € 530,- voor een flacon met 0,25 mg en € 1994,- voor een flacon met 1 mg. Gemiddeld kost een cyclus van 2,7 mg € 5578,-. Uitgaande van 4 cycli per patiënt bedragen de gemiddelde totale kosten per patiënt circa € 22.312,- per jaar.

3. Kostenprognose

Jaarlijks zullen er tussen de 200 en 280 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine. De kosten per behandeling bedragen € 22.312,- op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor trabectedine bedragen per jaar circa 4,4 tot 6,2 miljoen euro. Uitgaande van een gemiddelde van deze twee, zullen de kosten per jaar op ongeveer 5,3 miljoen euro uitkomen. De aanvrager geeft aan dat de behandeling van patiënten, in het kader van de prospectieve patiëntenregistratie, gecoördineerd zal worden vanuit het LUMC. Daarnaast zullen de volgende academische centra participeren: Daniel den Hoed, VUMC, AvL, UMCG en UMCN. Het kosten criterium voor opname in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen bedraagt €600.000,- per jaar per academisch ziekenhuis. Behandeling in de zes

academische ziekenhuizen resulteert in een maximale additionele financiering van € 3.6 miljoen per jaar. De kostenprognose trabectedine voldoet aan het kostencriterium en komt in aanmerking voor voorlopige opname in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 april 2010.

4. Referenties

1. EMEA, EPAR Yondelis. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/yondelis/yondelis.htm>.
2. Farmacotherapeutisch rapport Trabectedine (Yondelis). CVZ, Diemen, 2008. www.cvz.nl
3. Nederlandse Kankerregistratie. 2009. Tabel A1c: aantal invasieve tumoren bij mannen en vrouwen naar lokalisatie en incidentiejaar.
4. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin 2004; 54: 94-109.
5. Klinische experts Academisch medische centra Leiden, Amsterdam.
6. Glabbeke M et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – A European Organisation of Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone. J Clin Oncol 1999;17:150-157.
7. Nederlandse Werkgroep Wekeden Tumoren. Wekeden tumoren; landelijke richtlijn versie 1.1.2004.
8. Casali PG et al. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20, S4:132-136.

Vraagstelling doelmatigheidstoets trabectedine (Yondelis®) bij de indicatie wekedelen sarcoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel trabectedine (Yondelis®) voor de behandeling van wekedelen sarcoom. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van trabectedine in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van wekedelen sarcoom (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd wekedelen sarcoom (te weten: myxoidliposarcoom en leiomyosarcoom), na falen van antracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is.
Vergelijkende behandeling	Best ondersteunende zorg (BSC).
Effectiviteit	De effectiviteit is uitgedrukt in de gewonnen levensjaren en utiliteiten.
Kosten	Directe medische kosten.
Incrementele kosteneffectiviteit	Kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen QALY) en kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen levensjaar).
Model	Een 'two-arm time-in-state' Markov model voor de behandeling van wekedelen sarcoom met drie gezondheidstoestanden: 1) in-leven behandeling met trabectedine; 2) in-leven behandeling met BSC; en 3) dood.
Tijdshorizon	Levenslang.
Doelmatigheidsindicatie	<p>De doelmatigheidsindicatie is op basis van het t=0 model uitgewerkt. Behandeling met trabectedine wordt vergeleken met best ondersteunende zorg voor L-sarcoma patiënten en alle wekedelen sarcoma patiënten.</p> <p>De effectiviteitsresultaten (gewonnen levensjaren) zijn gebaseerd op de klinische studies van trabectedine en voor BSC op gegevens uit de Europese organisatie voor de behandeling van wekedelen sarcoom en botsarcoom groep (EORTC STBSG).</p> <p>De utiliteiten zijn gebaseerd op gegevens voor gemetastaseerd niet kleincellig long kanker uit de literatuur.</p> <p>De medische zorgconsumptie is gebaseerd op gegevens uit klinische studies, literatuur en Nederlandse klinische experts, waaraan kosten volgens de kostenhandleiding of vanuit de literatuur zijn 'gekoppeld'.</p> <p>Voor L-sarcoma resulteert behandeling met trabectedine ten opzichte van BSC in een hogere overleving (1.79 versus 0.84 gewonnen levensjaren) en betere kwaliteit van leven (0.91 versus 0,39 gewonnen QALYs) tegen hogere kosten (€45,061 versus €3,223). De IKUR was €80,145/ QALY.</p> <p>Voor behandeling van alle wekedelen sarcoma patiënten was de IKUR €87,645/ QALY.</p>
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan

de doelmatigheid van trabectedine wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van trabectedine in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling
doelmatigheid***

De gegevens over trabectedine worden verzameld in een observationele niet-gerandomiseerde multicentra open-label studie voor ongeveer 100 patiënten. Het betreft een op het geneesmiddel trabectedine gebaseerde patiënt registratie. Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine maar hier niet voor kiezen zullen ook geïnccludeerd worden (best ondersteunende zorg). Gegevens over best ondersteunende zorg worden ook uit EORTC gegevensbestanden verkregen en mogelijk retrospectief verzameld uit patiënt statussen (n=20).

De volgende gegevens worden verzameld in de trabectedine patiënt registratie:

- algemene patiëntkarakteristieken (leeftijd, geslacht, ziekte status en co-morbiditeit)
- gebruikte dosering
- duur van de behandeling (aantal behandelcycli)
- voor aanvullende of opeenvolgende behandelingen met chemotherapie of biologische therapie en voor best ondersteunende zorg: behandeling, gebruikte dosering en aantal behandelcycli.
- co-medicatie
- performance staat (ECOG- WHO)
- Tumor respons (RECIST criteria)
- Effect van behandeling: tijd tot progressie, progressie vrije overleving, algehele overleving
- Kwaliteit van leven met EORTC QLQ-C30
- Utiliteiten met EQ-5D
- zorgconsumptie
- optreden van bijwerkingen
- reden van stoppen van de behandeling met trabectedine

***Gegevensverzameling
doeltreffende toepassing***

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van trabectedine in Nederland zijn grotendeels vergelijkbaar met de gegevens zoals in de gegevensverzameling doelmatigheid worden verzameld.

***Duur
gegevensverzameling
Randvoorwaarden en
knelpunten***

Tot het overlijden van de patiënt of anders maximaal 4 jaar.

- Beperkte hoeveelheid patiënten met de geregistreerde indicatie
- De momenteel grotendeels gedecentraliseerde behandeling van wekedelen sarcoom.
- De verschillende karakteristieken van de wekedelen sarcoma subtypen.
- De definiëring van best ondersteunende zorg is niet uniform in de verschillende behandelcentra.
- Algemene knelpunten die aanwezig zijn bij het evalueren van de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen.

***Lopend onderzoek en
aanvullende gegevens***

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op de trabectedine patiënt registratie. Er zijn geen lopende studies die gebruikt kunnen worden.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor trabectedine voldoende is uitgewerkt. Punten van aandacht zijn:

- De brede gegevensverzameling dient bij voorkeur middels een prospectieve op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie te gebeuren (conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek');
- De patiëntenpopulatie betreft uitsluitend patiënten met gevorderde en gemetastaseerde myxoid liposarcomen en leiomyosarcomen, overeenkomstig geregistreerde indicatie en therapeutische meerwaarde;
- De analyses dienen op deze patiëntenpopulaties gericht te zijn.
- Validatie van het t=0 model;
- Hanteren van het maatschappelijk perspectief;
- Eenduidige omschrijving van beste ondersteunende zorg.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academisch ziekenhuizen van trabectedine (Yondelis®). De aanvrager is de NFU. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van trabectedine, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor trabectedine 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 trabectedine 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=4 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 4 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van trabectedine in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van trabectedine uitgevoerd in 2009 in PubMed, CRD database, INAHTA en google. Zoektermen betroffen: 'advanced soft tissue sarcoma', 'advanced liposarcoma', 'advanced leiomyosarcoma', 'cost-effectiveness', 'economics', 'quality of life', 'utility' en combinaties hiervan. Uit deze search zijn geen relevante artikelen gekomen.

Op 21 december jl. is de 'final appraisal determination' over trabectedine voor de behandeling van gevorderd wekedelen sarcoom opgesteld door het Engelse National Institute for Health and

Clinical Excellence (NICE) gepubliceerd⁴. De NICE beveelt gebruik van trabectedine aan voor wekedelen sarcoom (voor de geregistreerde indicatie) binnen een 'patient access scheme' - dit houdt in dat uitsluitend de eerste 5 behandelcycli worden vergoed door de National Health Service (NHS). De incrementele kosteneffectiviteit van £56,985 per QALY is acceptabel gezien de aard van de behandeling. Er is veel onzekerheid omtrent de gebruikte utiliteiten. In de paragrafen over de doelmatigheidsindicatie (Hoofdstuk 4) komt een verdere vergelijking met het NICE rapport aan de orde.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van trabectedine bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in trabectedine 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 trabectedine in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van trabectedine in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van trabectedine 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 trabectedine op t=0 maar het noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4 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 trabectedine 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 het eerste gedeelte hoofdstuk 4 van de vraagstelling. In dit deel wordt uitgebreid ingegaan op de doelmatigheidsindicatie op t=0, de aanvrager beschrijft het gehanteerde model, dat ook is bijgeleverd en de resultaten op basis hiervan; de schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor trabectedine in vergelijking met best ondersteunende zorg. De aanvrager heeft in het tweede gedeelte van de vraagstelling doelmatigheidstoets hoofdstuk 5 het uitkomstenonderzoek beschreven dat zal worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van trabectedine in vergelijking tot best ondersteunende zorg in de dagelijkse praktijk vast te stellen en tevens de doeltreffende toepassing van trabectedine in de praktijk te bepalen.

Conclusie: De aanvrager heeft een uitgewerkte doelmatigheidsindicatie voor trabectedine gegeven gebaseerd op het meegeleverde t=0 model. Het uitkomstenonderzoek is uitgewerkt in het aangepaste klinische studieprotocol.

4. Doelmatigheidsindicatie

4.1. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die wordt gebruikt voor de doelmatigheidsindicatie zijn volwassen patiënten met wekedelen sarcoom die behandeld worden met trabectedine na falen van antracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is.

Voor de analyse van L-sarcoma (leiomyosarcoom en liposarcoom) patiënten worden de gegevens uit de pivotal klinische registratie studie gebruikt⁵. Voor de analyse van de totale groep wekedelen

sarcoma patiënten (L-sarcoma en non-L-sarcoma) worden de gepoolde gegevens uit de drie fase II studies met één behandelarm gebruikt, waar de registratie mede op gebaseerd is⁶⁻⁹. Voor best ondersteunende zorg (BSC) worden gegevens uit de Europese organisatie voor de behandeling van wekedelen sarcoom en botsarcoom groep (EORTC STBSG) gebruikt. Het betreffen twee fase II studies van patiënten die faalden op voorgaande anthracycline en/of ifosfamide behandeling. De patiëntkarakteristieken komen overeen met die uit de trabectedine klinische studies^{10,11}.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is trabectedine vergeleken met best ondersteunende zorg, conform de aanbevelingen in de CBO richtlijn en de ESMO en in overeenstemming met de therapeutische waarde bepaling in het farmacotherapie rapport.

De aanvrager geeft aan dat de behandeling met best ondersteunende zorg duidelijk en eenduidig gedefinieerd moet worden. In de doelmatigheidsindicatie wordt ervan uitgegaan dat 16% van de BSC patiënten ifosfamide ontvangen en 15% palliatieve radiotherapie, hetgeen is gebaseerd op de opinie van twee Nederlandse klinische experts.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Gegevens voor de doelmatigheidsindicatie zijn gebaseerd op gegevens uit wetenschappelijke publicaties van de klinische registratie studies waarin behandeling met trabectedine werd bestudeerd en de EORTC studies voor best ondersteunende zorg⁵⁻¹¹.

De effectiviteitsresultaten (gewonnen levensjaren) zijn gebaseerd op extrapolatie van de algehele overlevingscurven en tijd-tot-progressie curven uit deze klinische studies van trabectedine. Voor BSC zijn deze gegevens gebaseerd op gegevens uit de Europese organisatie voor de behandeling van wekedelen sarcoom en botsarcoom groep (EORTC STBSG). Uit het EORTC STBSG gegevensbestand werden gegevens uit twee fase II studies van patiënten die faalden op voorgaande anthracycline en ifosfamide behandeling gebruikt.

De overlevingscurven en tijd tot progressiecurven uit de klinische studies van trabectedine en de EORTC studies voor BSC worden via extrapolatie middels de Weibull functie gebruikt (zie ook beschrijving model).

De utiliteiten zijn gebaseerd op gegevens voor gemetastaseerd niet kleincellig longkanker (NSCLC) uit de literatuur¹². Als motivatie geeft de aanvrager aan dat de prognose voor gemetastaseerde NSCLC overeenkomt met die van wekedelen sarcoom, dit wordt verder niet onderbouwd. Verder wordt op basis van deze publicatie¹² aangenomen dat patiënten die BSC ontvangen een disutiliteit van 0,18 hebben ten opzichte van patiënten die trabectedine ontvangen ($u=0,65$ versus $u=0,47$). De CFH oordeelt dat het onduidelijk is in hoeverre de gebruikte utiliteiten in de doelmatigheidsindicatie bruikbaar zijn voor patiënten met wekedelen sarcomen. In het NICE rapport worden dezelfde utiliteiten gebruikt. De NICE concludeert dat dit weliswaar de best beschikbare gegevens zijn, maar dat deze gegevens ook voor wekedelen sarcoom patiënten middels de EQ-5D verkregen dienen te worden in aanvullend onderzoek⁴.

De medische zorgconsumptie is gebaseerd op gegevens uit klinische studies, literatuur en Nederlandse klinische experts, waaraan kosten volgens de kostenhandleiding of vanuit de literatuur zijn 'gekoppeld'. Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen ook de directe niet medische kosten en de indirect niet-medische kosten te worden meegenomen.

Bij de vaststelling van de directe medische kosten zijn meegenomen zoals medicatie en co-medicatie, behandelkosten voor best ondersteunende zorg (uitsluitend de kosten voor ifosfamide en radiotherapie worden meegenomen, de aanvrager gaat ervan uit dat andere vormen van BSC ook bij behandeling met trabectedine mogelijk is), consulten oncoloog en huisarts, diagnostische procedures en laboratoriumonderzoeken, ziekenhuisopnamen en kosten van behandeling van bijwerkingen. Alle kosten die relevant zijn voor het maatschappelijk perspectief moeten worden meegenomen in de analyse.

4.4. Tijdshorizon

De analyseperiode van de modelstudie is levenslang.

4.5. Model

De aanvrager geeft aan dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek geanalyseerd zullen worden met behulp van het 'two-arm time-in-state' Markov model, dat als elektronische versie is bijgesloten.

In het model wordt het klinisch beloop van wekedelen sarcoom vastgelegd via drie elkaar uitsluitende gezondheidstoestanden 1) in-leven behandeling met trabectedine; 2) in-leven behandeling met BSC; en 3) dood.

De overlevingscurven en tijd tot progressiecurven uit de klinische studies van trabectedine worden via extrapolatie middels de Weibull functie gebruikt in het model om de verdeling van patiënten over de gezondheidstoestanden te bepalen en de algehele overleving te berekenen. De aanvrager zal het T=0 model laten valideren door klinische experts en gezondheidseconomen na het verzamelen van gegevens uit het observationele onderzoek ten behoeve van de indiening na 4 jaar (T=4 model).

In het model wordt behandeling met trabectedine vergeleken met best ondersteunende zorg. In de trabectedine behandelingsarm starten patiënten in de gezondheidstoestand 'in-leven behandeling met trabectedine'. Patiënten blijven in deze gezondheidstoestand totdat progressie van de ziekte optreedt of tot overlijden, ze gaan dan naar respectievelijk de gezondheidstoestand 'in-leven met BSC' of 'dood'. Patiënten in de gezondheidstoestand 'in-leven met BSC' blijven daar tot ze overlijden, en gaan dan naar gezondheidstoestand 'dood'. Voor de behandelingsarm met best ondersteunende zorg starten alle patiënten in de gezondheidstoestand 'in-leven met BSC' en ze blijven daar tot overlijden ('dood').

De cycluslengte van het model bedraagt 3 weken, deze keuze sluit aan bij de behandelcyclus van trabectedine.

Het klinische effect van bijwerkingen op de behandeling met trabectedine is niet meegenomen, aangezien de effectiviteit van behandeling wordt uitgedrukt in tijd tot progressie en algehele overleving in de klinische studie. De kosten van bijwerkingen worden wel meegenomen in de modelstudie. Het stoppen van behandeling met trabectedine is opgenomen in het gemiddelde aantal behandelcycli vanuit de klinische studie. Het effect van bijwerkingen op de behandeling wordt nader onderzocht in het uitkomstenonderzoek (zie 5.4). Deze gegevens dienen transparant in het T=4 model te worden verwerkt.

In de modelstudie worden de volgende twee scenario's gehanteerd:

- I. De patiëntenpopulatie betreft alleen lipo en leiomyosarcoma's (L-sarcoma), en reflecteert de populatie uit de pivotal klinische studie⁵
- II. De patiëntenpopulatie betreft alle wekedelen sarcoma's (L-sarcoma en non-L sarcoma) en reflecteert de patiëntenpopulatie uit de gepoolde analyses van de fase II studies⁶⁻⁹

Voor beide scenario's zijn de volgende analyses uitgevoerd:

1. base-case analyse,
2. probabilistische gevoeligheidsanalyse
3. value of information analyse
4. scenario-analyses waarin parameters die gebaseerd zijn op aannames worden gevarieerd; te weten:
 - a. gebruik van de aanbevolen dosering trabectedine van 1.5 mg/m² in plaats van de dosering uit de pivotal klinische studie (1.22 mg/m²) uit de base-case analyse.
 - b. Variatie van de utiliteiten voor de gezondheidstoestand 'in-leven behandeling met trabectedine' van 0,5-0,8 in plaats van de base-case waarde van 0,65
 - c. Het gelijkstellen van de utiliteiten voor de gezondheidstoestanden 'in-leven behandeling met trabectedine' en 'in-leven behandeling met BSC' op 0,65 (base-case trabectedine) of op 0,47 (base-case BSC)
 - d. De behandeling best supportive care: het percentage patiënten dat behandeld werd met radiotherapie of ifosfamide varieert van 'geen behandeling' tot 'twee keer zo vaak radiotherapie of ifosfamide' ten opzichte van de base-case (15-16%).

De belangrijkste aannames in het t=0 model zijn:

Betreffende de model structuur:

- Een klein deel van de patiënten die in de gezondheidstoestand 'in-leven met BSC' starten ontvangt radiotherapie of chemotherapie.

Invoergegevens model:

- Effectiviteitsgegevens uit de klinische studies met trabectedine zijn met de Weibull functie geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdshorizon. Hetzelfde geldt voor de gegevens over BSC die zijn verkregen uit de EORTC STBSG database.

Utiliteitsgegevens:

- utiliteiten zijn gebaseerd op gegevens van NSCLC patiënten die een tweede lijnsbehandeling ondergaan¹²
- Voor patiënten die ziekte progressie vertonen tijdens behandeling met trabectedine werd de utiliteit verlaagd met 0,19¹²
- Behandeling met BSC (u=0,47) heeft een lagere utiliteit dan behandeling met trabectedine (u=0,65).

Gezondheidszorgconsumptie en kostengegevens:

- Spillagekosten zijn meegenomen in de berekening van de medicijnkosten van trabectedine
- De gemiddelde dosering van trabectedine (1,22 mg/m²) en het aantal behandelcycli is gebaseerd op de klinische studies van trabectedine; scenario I gemiddeld 7,31 cycli; en scenario II gemiddeld 4,26 cycli.
- Per behandelcyclus met trabectedine zijn 2 ligdagen in het ziekenhuis nodig (gebaseerd op de klinische studiegegevens).
- Behandeling met BSC: 16% van de patiënten ontvangt ifosfamide en 15% ontvangt radiotherapie (gebaseerd op expert opinie).
- De dosering ifosfamide is 9 g/ m² met een gemiddelde behandelingsduur van 4 cycli (gebaseerd op literatuur en expert opinie)
- Productiviteitsverlies bij deze patiënten is niet relevant.
- Directe niet-medische kosten zijn naar verwachting laag in vergelijking met de behandelkosten en om die reden niet meegenomen. Reiskosten zijn afhankelijk van het door de patiënt bezochte behandelcentrum; de aanvrager dient rekening te houden met deze kosten in het T=4 model.
- De kosten die gerelateerd zijn aan de terminale behandeling van wekedelen sarcoom patiënten verschillen niet tussen trabectedine en BSC behandeling.

'Value of information' analyse:

- voor de VOI analyse, bepalen van de EVPI populatie, werd aangenomen dat de incidentie van wekedelensarcoom 592 patiënten per jaar bedraagt, waarvan 50% een gevorderd ziektestadium heeft.

De aanvrager geeft aan alle aannames te zullen valideren en zonodig aan te passen in het T=4 model.

Voor de NICE indiening is ook gebruik gemaakt van een 'two-arm time-in-state' Markov model. De invoergegevens voor de effectiviteit en utiliteiten zijn identiek aan die van het Nederlandse T=0 model, en komen uit de klinische studies (trabectedine), EORTC STBSG database (BSC) en vanuit gevorderde NSCLC (utiliteiten).

Uit de 'final appraisal determination' van de NICE komen een aantal discrepanties ten opzichte van het Nederlandse T=0 model naar voren. In het NICE model worden vier elkaar uitsluitende gezondheidstoestanden gehanteerd, tegen drie in het Nederlandse model. De reden is dat in het Nederlandse model één gezondheidstoestand voor progressieve ziekte wordt gehanteerd, terwijl in het NICE model behandeling met trabectedine én best ondersteunende zorg de gezondheidstoestand progressie hebben. De beide modellen zijn door verschillende bedrijven ontwikkeld waarmee een aantal verschillen in benadering te verklaren zijn, oa. de cycluslengte van 4 weken in het NICE model en de analyseperiode van 5 jaar. Een validatie van het gebruikte Nederlandse T=0 model is essentieel.

4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

Op basis van het T=0 model komt de aanvrager tot de volgende doelmatigheidsindicatie's. Voor L-sarcoma resulteert behandeling met trabectedine ten opzichte van BSC in een hogere overleving (1.79 versus 0.84 gewonnen levensjaren) en betere kwaliteit van leven (0.91 versus 0,39 gewonnen QALYs) tegen hogere kosten (€45,061 versus €3,223). De IKUR was €80,145/ QALY. Voor behandeling van alle wekedelen sarcoma patiënten was het effect van trabectedine minder groot, tegen lagere kosten, de IKUR was €87,645/ QALY.

Uit de gevoeligheidsanalyses, te weten de expected value of partial perfect information (EVPI), uitgevoerd voor scenario I (L-sarcoma) en scenario II (alle wekedelen sarcoma) is gebleken dat de volgende parameters van invloed zijn op uitkomsten:

- De effectiviteit (overleving) van patiënten die behandeld worden met trabectedine
- De effectiviteit (overleving) van patiënten die behandeld worden met best ondersteunende zorg
- De kosten van trabectedine, het aantal behandelingscycli, en de gebruikte dosering
- De samenstelling van best ondersteunende zorg en de daarmee gepaard gaande kosten (chemotherapie en radiotherapie; behandelcycli, ligdagen ziekenhuis)
- De bijwerkingen van trabectedine behandeling zijn niet van invloed op de incrementele kosteneffectiviteit.

Uit de univariate gevoeligheidsanalyses bleek dat de utiliteit van patiënten die trabectedine ontvangen een aanzienlijke impact hebben op de uitkomsten van de incrementele kosteneffectiviteitsanalyses. In de base-case analyse voor L-sarcoma is de uitgangswaarde voor de utiliteit 0,65 en de bijbehorende IKUR is €80.145/ QALY. Een verlaging van de utiliteit naar 0,5 resulteert in een IKUR van €110.413/ QALY en een verhoging naar 0,8 in een IKUR van €63.235/ QALY. Voor alle wekedelen sarcoma resulteert een verandering van de utiliteit in een IKUR van €123.207/ QALY (u=0,5) en €68.014/ QALY (u=0,8) ten opzichte van de base-case waarden €87.645/ QALY (u=0,65).

Op basis van deze uitkomsten beveelt de aanvrager aan om de volgende gegevens in het uitkomstenonderzoek te verzamelen:

- Effectiviteit trabectedine voor de verschillende subgroepen van wekedelen sarcoom en effectiviteit van best ondersteunende zorg
- Dosering en duur van de trabectedine behandeling
- Vaststellen van utiliteiten voor behandeling met trabectedine met behulp van de EQ-5D
- Gezondheidszorgconsumptie tijdens het gebruik van best ondersteunende zorg

Conclusie:

- Het is van belang dat beste ondersteunde zorg duidelijk en eenduidig wordt gedefinieerd.
- De beschrijving van het Markov-model is duidelijk. Het model dient echter gevalideerd te worden voor Nederland door klinische experts, waarbij ook de verschillen met het NICE model toegelicht moeten worden.
- De aanvrager legt de relatie tussen kritische parameters en de te verzamelen gegevens in het uitkomstenonderzoek.
- Het vaststellen van utiliteiten middels de EQ-5D voor wekedelen sarcoom en de verschillende gezondheidstoestanden is essentieel. Het is twijfelachtig in hoeverre de gebruikte utiliteiten in de doelmatigheidsindicatie, die zijn gebaseerd op patiënten met gemetastaseerde NSCLC, te gebruiken zijn voor patiënten met wekedelen sarcomen.
- Op basis van een nog te valideren $t=0$ model is een 'value of information analyse' gepresenteerd waaruit kritische parameters zijn gedefinieerd. Gezien de vele onzekerheden dient het uitkomstenonderzoek voor het weesgeneesmiddel trabectedine een brede gegevensverzameling te bevatten, conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek'¹³.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft het uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van trabectedine in de dagelijkse praktijk te bepalen en de doeltreffende toepassing van het gebruik van trabectedine in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen. Hiertoe zal een observationele multicentra open-label studie met trabectedine voor de behandeling van wekedelen sarcoom worden opgezet¹⁴.

5.1 Patiëntenpopulatie

De prospectieve studie bevat volwassen patiënten met gevorderd gemetastaseerd wekedelen sarcoom, na falen van antracyclinen en ifosfamide óf indien het gebruik van deze middelen niet geschikt is. Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine maar hier niet voor kiezen zullen ook geïncludeerd worden (best ondersteunende zorg).

Inclusiecriteria zijn:

- Betreft een eerste behandeling met trabectedine
- Behandeling conform geregistreerde indicatie en therapeutische waarde van trabectedine
- Getekend 'informed consent'

Exclusiecriteria zijn:

- Deelname aan andere klinische studies waarin behandeling voor wekedelen sarcoom wordt gegeven.
- Behandeling met trabectedine voorafgaand aan inclusie in de studie.
- Contraindicaties voor gebruik van trabectedine conform SPC.

5.2 Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de doelmatigheid van trabectedine in de praktijk zal worden vergeleken met best ondersteunende zorg. Gegevens over trabectedine worden in de observationele studie verzameld, daarnaast zullen voor een beperkt aantal patiënten gegevens over best ondersteunende zorg verzameld worden, nl. voor patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine maar hier niet voor kiezen. Gegevens over best ondersteunende zorg komen verder uit de EORTC STBSG database, daarnaast is de aanvrager van plan om gegevens over best ondersteunende zorg te verzamelen uit een retrospectief statusonderzoek van 20 patiënten met gevorderd wekedelen sarcoom die een tweede of derde lijnsbehandeling met best ondersteunende zorg hebben gehad. Dit statusonderzoek zal gebruikt worden om te verifiëren of de gegevens uit de EORTC STBSG database representatief cq. bruikbaar zijn voor Nederland.

5.3 Duur gegevensverzameling

De prospectieve patiëntenregistratie zal gecoördineerd worden vanuit het LUMC. Daarnaast zullen de volgende academische centra participeren: Daniel den Hoed, VUMC, AvL, UMCG en UMCN. De aanvrager geeft aan dat prospectieve gegevens betreffende trabectedine behandeling worden verzameld van het moment van inclusie tot drie jaar daarna, binnen deze periode zal mogelijk een deel van de patiënten overlijden. De aanvrager verwacht dat in deze periode minimaal 100 patiënten in de observationele studie zijn opgenomen. De minimale vervolgperiode per patiënt wordt niet aangegeven. Het verwachte aantal te behandelen patiënten per academisch centrum wordt ook niet aangegeven.

5.4 Gegevens uitkomstenonderzoek

Gegevens over trabectedine worden verzameld in de observationele multicentra open-label studie; het betreft een op het geneesmiddel trabectedine gebaseerde patiënt registratie. De volgende gegevens worden verzameld:

- algemene patiëntkarakteristieken (leeftijd, geslacht, ziekte status en co-morbiditeit)
- gebruikte dosering
- duur van de behandeling (aantal behandelcycli)
- voor aanvullende of opeenvolgende behandelingen met chemotherapie of biologische therapie en voor best ondersteunende zorg: behandeling, gebruikte dosering en aantal behandelcycli.
- co-medicatie
- performance staat (ECOG - WHO)
- Tumor respons (RECIST criteria)
- Effect van behandeling: tijd tot progressie, progressie vrije overleving, algehele overleving
- Kwaliteit van leven met EORTC QLQ-C30
- Utiliteiten met EQ-5D
- zorgconsumptie
- optreden van bijwerkingen
- reden van stoppen van de behandeling met trabectedine

Gegevens over best ondersteunende zorg worden uit de observationele patiëntregistratie en de EORTC gegevensbestanden verkregen, en mogelijk retrospectief verzameld uit patiënt statussen (n=20). Welke gegevens voor best ondersteunende zorg worden verzameld is niet nader gespecificeerd door de aanvrager.

5.5. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar

De incrementele kosteneffectiviteit (IKUR) van trabectedine zal volgens het aan te passen t=0 model berekend worden. De aanvrager geeft niet aan welke aanpassingen gemaakt zullen worden.

5.6. Doeltreffende toepassing van trabectedine in de dagelijkse praktijk

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van trabectedine in Nederland zijn grotendeels vergelijkbaar met de gegevens zoals in de gegevensverzameling doelmatigheid worden verzameld. De aanvrager geeft niet expliciet aan welke gegevens voor de doeltreffende toepassing worden verzameld.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek voldoende heeft uitgewerkt. Aandachtspunten zijn:

- Gegevens over trabectedine worden verzameld in een observationele multicentra open-label studie; het betreft een op het geneesmiddel trabectedine gebaseerde patiënt registratie. Een prospectieve op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie is aangewezen, waarin alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met trabectedine worden geïnccludeerd, dus ook de patiënten die trabectedine niet (willen) ontvangen. Indien een prospectieve dataverzameling van patiënten met beste ondersteunende zorg niet mogelijk is zal de aanvrager dit gedetailleerd moeten beargumenteren.
- De patiëntenpopulatie betreft uitsluitend patiënten met gevorderde en gemetastaseerde myxoid liposarcomen en leiomyosarcomen, overeenkomstig de geregistreerde indicatie en de therapeutische meerwaarde;
- In de observationele registratie moet een onderscheid tussen de verschillende subgroepen dan wel typen wekedelen sarcoma gemaakt worden.
- Uit de registratie zou ook de reden(en) van stoppen/falen met de behandeling duidelijk moeten worden, zeker gezien het bijwerkingen profiel van trabectedine
- De aanvrager dient aan te geven wat de minimale follow-up duur per patiënt is.
- De aanvrager dient aan te geven hoeveel patiënten in elk van de academische centra zullen worden behandeld.
- De aanvrager dient aan te geven welke gegevens voor best ondersteunende zorg verzameld worden.
- De aanvrager dient aan te geven welke gegevens voor de doeltreffende toepassing worden verzameld.

6. Uitvoerbaarheid

Het LUMC is goed in staat dit onderzoek uit te voeren en de coördinatie voor de andere academische centra te realiseren. De aanvrager realiseert zich dat idealiter een op de indicatie gebaseerde patiënt registratie dient plaats te vinden, maar stelt dat dit om ethische redenen niet aangewezen is.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek voor trabectedine uitvoerbaar is, mits de aanvrager zorgt dat gegevens van alle behandelde wekedelen sarcoma patiënten in Nederland worden gedocumenteerd. Hieronder vallen ook de gegevens over best ondersteunende zorg.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Bepaalde hoeveelheid patiënten met de geregistreerde indicatie
- De momenteel grotendeels gedecentraliseerde behandeling van wekedelen sarcoom.
- De verschillende karakteristieken van de wekedelen sarcoma subtypen.
- De definiëring van best ondersteunende zorg is niet uniform in de verschillende behandelcentra.
- Algemene knelpunten die aanwezig zijn bij het evalueren van de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn. De CFH vraagt zich af of voldoende patiënten geïncludeerd zullen worden om uitspraken over de behandeling van subgroepen met wekedelen sarcoom te doen; en of voldoende representatieve gegevens over best ondersteunende zorg verzameld zullen worden.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op de trabectedine patiëntenregistratie. Er zijn geen andere lopende studies voor deze indicatie.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het mogelijk is het uitkomstenonderzoek naar trabectedine via de trabectedine patiënt registratie uit te voeren waarbij ook een aantal patiënten die best ondersteunende zorg ontvangen worden geïncludeerd. Idealiter worden de gegevens in een op de indicatie gebaseerde registratie verzameld.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor trabectedine voldoende is uitgewerkt. Punten van aandacht zijn:

- De brede gegevensverzameling dient bij voorkeur middels een prospectieve op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie te gebeuren (conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek');
- De patiëntenpopulatie betreft uitsluitend patiënten met gevorderde en gemetastaseerde myxoid liposarcomen en leiomyosarcomen, overeenkomstig geregistreerde indicatie en therapeutische meerwaarde;
- De analyses dienen op deze patiëntenpopulaties gericht te zijn;
- Validatie van het t=0 model;
- Hanteren van het maatschappelijk perspectief;
- Eenduidige omschrijving van beste ondersteunende zorg.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 april 2010.

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 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 richtlijn-prijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Final Appraisal Determination. Trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma. NICE 21 December 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=46684>.
5. Morgan JA et al. Randomised phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. J Clin Oncol 2007; 25(18S).
6. Garcia-Carbonero R et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22(8):1480-1490.
7. Le Cesne A et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. J Clin Oncol 2005; 23(3):576-584
8. Yovine A et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol 2004; 22(5): 890-899.
9. Morgan JA et al. Randomised phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. J Clin Oncol 2009; 25(18S): abstract 10060.
10. Nielsen OS et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J. Cancer 2000; 36(1):61-67.

11. Van Oosterom AT et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first and second line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 2002; 38(18):2397-2406.
12. Nafees B et al. Health State utilities for non small cell lung cancer. *Health and Quality of Life Outcomes* 2008; 6(84):1-15.
13. Leidraad voor uitkomstenonderzoek. December 2008, Diemen, College voor zorgverzekeringen.
14. Pharmamar. An observational multicenter open-label study of trabectedin for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma (STS) after failure of anthracycline and ifosfamide or patients unsuited to receive these drugs. 2009.