

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

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
13 oktober 2011

Ons kenmerk
ZA/2011103170

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Zaaknummer
2010131290

Onderwerp
cabazitaxel (Jevtana®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake cabazitaxel (Jevtana®) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel 'Dure Geneesmiddelen' bij CVZ gedeponereerd in een brief van 14 april 2011 (10002403/hk.hp). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van cabazitaxel (Jevtana®) bij de behandeling van patiënten met hormoon-refractaire gemetastaseerde prostaatkanker.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt als volgt: Bij fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel heeft cabazitaxel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mitoxantron. Mitoxantron is overigens een weinig toegepaste behandeling na falen van docetaxel.

Per jaar komen er ongeveer 216 patiënten in aanmerking voor behandeling met cabazitaxel. Uitgangspunt is dat deze patiënten 6 kuren voltooien, de kosten bedragen dan €27.540 per patiënt. De geprognosticeerde kosten voor cabazitaxel bedragen per jaar ongeveer 5.9 miljoen euro. De kostenprognose van cabazitaxel voor de behandeling van hormoon-refractair gemetastaseerde prostaatkanker voldoet daarmee aan het kostencriterium.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cabazitaxel voldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie is uitgewerkt middels een t=0 model. Het uitkomstenonderzoek middels de mHRPC patiëntregistratie levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing en de doelmatigheid van cabazitaxel. In het t=4 model moeten de modelaannames beschreven en onderbouwd worden.

2/ZA/2011103170

Het CVZ concludeert dat de NZa het product cabazitaxel voor de behandeling van hormoon-refractaire gemetastaseerde prostaatkanker na falen van docetaxel aan de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen kan toevoegen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

cc. Drs. H. Kemna, (NVZ)

Farmacotherapeutisch rapport cabazitaxel (Jevtana®) bij de indicatie 'hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker'

Geneesmiddel cabazitaxel infusievloeistof (concentraat) 40 mg/ml; flacon 1,5 ml.

Geregistreerde indicatie. "Jevtana in combinatie met prednis(ol)on is bestemd voor de behandeling van patiënten met hormoon-refractaire gemetastaseerde prostaatkanker die voorheen behandeld werden op basis van een docetaxel-behandelingschema."

Dosering. 25 mg/m² via intraveneuze infusie gedurende 1 uur om de 3 weken, in combinatie met prednis(ol)on 10 mg per dag gedurende de hele behandeling met cabazitaxel.

Werkingsmechanisme. Cabazitaxel bindt zich aan tubuline, bevordert de aanmaak van microtubuli uit tubuline en remt hun afbraak. Dit leidt tot remming van de cellulaire functies tijdens de mitose en de interfase.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In één fase III onderzoek bij 755 patiënten met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel is een significant verschil in algehele overlevingsduur van 2,4 maanden, tumorrespons en PSA-respons, maar niet pijnrespons, gevonden bij behandeling met cabazitaxel in combinatie met prednison ten opzichte van mitoxantron in combinatie met prednison. Bij fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel is cabazitaxel in combinatie met prednison de eerste behandeling waarmee in dit stadium een overlevingswinst is aangetoond, in dit geval ten opzichte van mitoxantron in combinatie met prednison. Mitoxantron is een weinig toegepaste behandeling na falen van docetaxel.

Ongunstige effecten. Behandeling van patiënten met gemetastaseerd hormoonrefractair prostaatcarcinoom na falen van docetaxel met cabazitaxel leidt tweemaal vaker tot (ernstige) bijwerkingen, staken van de behandeling en overlijden door bijwerkingen dan behandeling met mitoxantron. Dit moet worden afgewogen tegen de gunstige effecten, met name de overlevingswinst in de totale behandelde groep.

Ervaring. De ervaring met cabazitaxel is beperkt, die met docetaxel en mitoxantron is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van cabazitaxel en ook van mitoxantron wordt beperkt door contra-indicaties als ernstige beenmergdepressie en ernstige leverfunctiestoornis en de noodzaak van premedicatie en monitoring.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van cabazitaxel, docetaxel en mitoxantron is vergelijkbaar. Bij specifieke bijwerkingen geldt een dosis-aanpassingsschema.

Eindconclusie. Bij fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel heeft cabazitaxel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mitoxantron.

1. Aandoening

Symptomen. Prostaatkanker is in een vroeg stadium vrijwel altijd asymptomatisch. Een klein

gedeelte van de patiënten heeft symptomen van de lage urinewegen gerelateerd aan obstructie. Hematurie of hematospermie zijn zelden symptomen voor prostaatkanker. Bij de meeste mannen wordt de diagnose prostaatkanker vermoed op basis van een verhoogde prostaatspecifieke merkstof 'prostaat specifiek antigeen' (PSA) en/of een afwijkend rectaal toucher. In de praktijk vormen patiënten met hormoon-refractair gemetastaseerd prostaatcarcinoom (HRPC) een uiterst heterogene groep variërend van asymptomatische patiënten in goede conditie, met een beperkt aantal metastasen en slechts geringe biochemische progressie tot symptomatische patiënten in slechte conditie met algehele malaise, pijnlijke botmetastasen, plasklachten, hematurie, pathologische fracturen of compressie van het beenmerg.¹

Ontstaanswijze. Een positieve familieanamnese is de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van prostaatkanker. Het gebrek aan symptomen in de vroege stadia komt doordat het merendeel van de carcinomen in de perifere zone is gelegen.

Prevalentie/incidentie. Prostaatkanker is de meest voorkomende maligniteit bij mannen in Europese landen en de tweede meest voorkomende oncologische doodsoorzaak bij mannen.² In 2008 werden volgens de integrale kankercentra 9.559 nieuwe gevallen gediagnosticeerd. De geschatte 10-jaars prevalentie bedraagt ongeveer 55.900 mannen (1 januari 2007), van deze mannen met prostaatkanker is ongeveer de helft boven de 75 jaar.³ De incidentie neemt toe door de vergrijzende bevolkingsbouw en daarnaast door vroegdetectie door PSA-diagnostiek.

Ernst/prognose. De stadiëring van prostaatkanker gebeurt met het zg. TNM systeem waarbij T staat voor mate van uitgebreidheid van de primaire tumor, N voor metastasen in regionale lymfklieren en M voor metastasen op afstand. De TNM classificatie kent veel (sub)categorieën.¹ HRPC wordt vaak gedefinieerd als een stijging van het PSA met 50% ten opzichte van de laagst gemeten waarde na start van de hormonale behandeling (nadir), ten minste tweemaal bepaald met een tussenliggende periode van minimaal twee weken. De mediane overleving van patiënten met HRPC ligt volgens de Nederlandse richtlijn rond 10 maanden (spreiding 6-18 maanden). Sinds de uitgebreidere PSA-screening zijn intrede heeft gedaan, wordt de overleving geschat op 40 -68 maanden, mede afhankelijk van de aanwezigheid van skeletmetastasen.⁴ Behalve op verbeterde zorg berusten verschillen in overleving op verschillen in inclusiemoment in studies en PSA 'lead time'.⁴ Belangrijke prognostische factoren zijn: biochemische bepalingen zoals het hemoglobine, de PSA, de bezinkingsnelheid van de erythrocyten, alkalische fosfatase, kreatinine en lactaat dehydrogenase, en daarnaast aantal botmetastasen, histologische kenmerken (zg. Gleasonscore), leeftijd en gewicht, en factoren als pijn en conditie (performance status).¹

Behandeling. Bij patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom (T3) kan men besluiten om patiënten met een levensverwachting van < 10 jaar en een goed tot matig gedifferentieerde tumor actief te volgen.⁵ Bij patiënten met een matig-snel groeiende tumor (Gleason-score 7-10) kan men adjuvante of neoadjuvante hormonale therapie overwegen.⁶ Ook is hormonale therapie een behandeloptie voor patiënten die geen externe radiotherapie willen ondergaan of een contra-indicatie hebben voor externe radiotherapie.¹ Vanwege de bijwerkingen bij hormonale therapie geniet late start van de therapie de voorkeur.

Bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom is een hormonale behandeling de eerste keuze. Ablatie van de androgeenproductie (castratie) kan eventueel chirurgisch, maar in 95% van de gevallen wordt gekozen voor een LHRH analoog al dan niet gecombineerd met een anti-androgeen. Prostaatkanker blijft op testosteronspiegels reageren zelfs als deze gedaald zijn tot onder castratieniveau (<20 ng/dl; <0,7 nmol/l). Gemiddeld 2 jaar na start van hormonale therapie treedt weer progressie op.¹

Hormoon-refractair prostaatcarcinoom- In de Europese^{2,7}, Amerikaanse⁸ en Nederlandse¹ richtlijnen voor prostaatkanker wordt een drietal behandelopties geadviseerd. Eén hiervan is continuering van de primaire hormonale behandeling. Deze optie wordt o.a. in de VIKC richtlijn aangeraden, maar op basis van beperkt bewijs.^{1,7,9} De tweede optie is hormonale behandeling die in diverse vormen beschikbaar is (o.a. alsnog orchidectomie).^{1,10} De derde optie is chemotherapie, waarbij meestal behandeling met predniso(lo)n wordt voortgezet.^{1,11-13} Indien wordt gekozen voor chemotherapie bij HRPC is docetaxel in combinatie met prednison de standaardbehandeling, omdat dit bij patiënten met HRPC de levensverwachting mediaan verlengt met twee tot drie maanden en de kwaliteit van leven verbetert bij één op de vijf patiënten met HRPC.^{11,14} De combinatie docetaxel met estramustine geeft eveneens een verlenging van de overlevingsduur, maar deze combinatie wordt ontraden in verband met de toxiciteit.^{1,14}

Doordat een bescheiden overlevingswinst met driewekelijks docetaxel mogelijk is geworden, is de behandeling met mitoxantron in combinatie met corticosteroïden naar de achtergrond gedrongen. Voor deze combinatie is immers slechts een effect op pijn, analgeticagebruik en PSA-daling, niet op de overleving vastgesteld en nooit na voorafgaande therapie met docetaxel. Uit een cross-over studie bleek dat het voor de overleving niet uitmaakte of patiënten eerst met docetaxel en daarna

met mitoxantron werden behandeld, of andersom. Wel was de kans op een PSA-respons groter wanneer patiënten in eerste lijn met docetaxel waren behandeld.¹⁵ De behandeling met mitoxantron kan van waarde zijn indien de nadelen van de behandeling met docetaxel zoals ziekenhuisopnames en bijwerkingen (alopecia, huid- en nagelafwijkingen, neurotoxiciteit, infecties ten gevolge van neutropenie, misselijkheid/braken en algehele malaise) zwaar wegen. Bij ossale metastasen heeft externe radiotherapie ('single-dose' of gefractioneerd) een gunstig effect op de pijn. Bij diffuse ossale metastasen is dit tevens aangetoond voor behandeling met radionucliden.¹ Er zijn aanwijzingen dat behandeling met bisfosfonaten, onder andere zoledroninezuur en ibandroninezuur, bij mensen met een ossaal gemetastaseerd prostaatkarcinoom tot een vermindering van het aantal 'Skeletal Related Events' leidt.¹⁶

Therapie na docetaxel- Bij ziekteprogressie van het gemetastaseerd hormoonrefractair prostaatkarcinoom na falen van docetaxel bestaat momenteel geen standaardtherapie. Een mogelijke behandeling kan bestaan uit tweedelijns chemotherapie met docetaxel.⁷ Deze behandeling is echter gestoeld op zeer beperkt bewijs, nl. één klein niet-vergelijkend fase II onderzoek waarin slechts 8 patiënten daadwerkelijk behandeld waren met tweedelijns docetaxel voor de gemetastaseerde ziekte.¹⁷ Het optimale aantal kuren docetaxel dat moet worden gegeven bij een PSA- en klinische respons en goede tolerantie is niet uitgezocht in studieverband. Zolang klinische progressie niet duidelijk aanwezig is kan de patiënt baat hebben bij voortgezette therapie met docetaxel.⁸ Op basis van de behandelduur die in de grote klinische studies is gehanteerd kan in de praktijk een minimale behandelduur van 12 weken¹⁸ worden aangehouden. Andere behandelopties zijn mitoxantron vanwege de hierboven genoemde gunstige effecten op de kwaliteit van leven, en eventueel secundaire hormonale therapieën. Voor geen van deze behandelopties is een toename van de overleving vastgesteld.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Bij patiënten met hormoon-refractair gemetastaseerde prostaatkanker die voorheen behandeld werden op basis van een docetaxel-behandelingschema is er geen standaardtherapie met aangetoond overlevingsvoordeel. De meest gebruikelijke behandeling bij deze patiënten in Nederland is palliatief (beste ondersteunende zorg). Mitoxantron in combinatie met prednison, is daarom een mogelijke behandeling waarmee cabazitaxel vergeleken kan worden bij patiënten met hormoon-refractaire gemetastaseerde prostaatkanker na falen van eerdere behandeling met docetaxel. Aangezien in de Europese richtlijn wordt aanbevolen om bij deze patiënten, mits ze wel een initiële respons op docetaxel hebben gehad, opnieuw te behandelen met docetaxel (bij voorkeur in een intermitterende schema), is ook vergelijking van cabazitaxel met deze tweedelijns toepassing van docetaxel mogelijk relevant. Deze vergelijking heeft echter alleen ondersteunende betekenis, omdat de Europese richtlijn tot deze aanbeveling komt op basis van onderzoek met bewijskracht klasse B, en omdat momenteel in Nederland hernieuwde behandeling met docetaxel na falen van eerder behandeling met docetaxel geen gangbare behandeling is.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier¹⁹, de EPAR²⁰ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 31 mei 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: cabazitaxel, Jevtana, HRPc, hormone-refractory prostate cancer. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten-aantal</i>	<i>patiënten-kenmerken</i>	<i>inter-ventie en controle*</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>uitkomst-maten</i>	<i>Kans op bias</i>
deBono 2010 ²¹	open-label gerandomiseerd (A2)	755	gemetastaseerd hormoon-refractair prostaatkanker na eerdere progressie tijdens of na behandeling	cabazitaxel i.v. /prednison (n=378) vs. mitoxan-	behandeling tot 10 cycli (30 weken); mediane follow-up	primair: overall survival (OS); secundair: progression †free survival (PFS), PSA	gecontinueerde hormonale behandeling (conform Nederlandse richtlijn) bij onbekend aantal

met een docetaxel-bevattend schema	tron i.v.(n=37)	12,8 maanden	stijging, PSA respons, pijn progressie, pijnrespons	patiënten; afwijkingen van inclusiecriteria bij 86 patiënten (40 cabazitaxel, 44 mitoxantron); incomplete pijnscores (49 cabazitaxel, 57 mitoxantron)
------------------------------------	-----------------	--------------	---	---

ITT: intention to treat. PSA: prostaat-specifiek antigeen. * dosis: cabazitaxel 25 mg/m² infuus gedurende 60 minuten eenmaal per 3 weken, prednis(ol)on 10 mg/dag oraal, mitoxantron 12 mg/m² infuus gedurende 15 tot 30 minuten eenmaal per 3 weken. † tot progressie (incl. dood), behandeling-beperkende toxiciteit, intercurrent contra-indicerend medisch probleem, vrijwillige terugtrekking, slechte compliance

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen (toelichting)</i>
Beer 2004 ¹⁷	Fase II, niet vergelijkend onderzoek, behandelfalen van docetaxel onvoldoende gedefinieerd; slechts 8 patiënten (intermitterende behandeling met docetaxel na eerdere continue behandeling met docetaxel)
Tannock 1996 ¹¹	Patiënten waren niet vooraf met docetaxel behandeld (mitoxantron +prednison vs. prednison bij hormoon-refractaire patiënten)
Kantoff 1999 ¹²	Patiënten waren niet vooraf met docetaxel behandeld (mitoxantron +hydrocortison vs. hydrocortison bij hormoon-refractaire patiënten)
Osova 1999 ¹³	Patiënten waren niet vooraf met docetaxel behandeld (kwaliteit van leven bij mitoxantron + prednison vs. prednison bij hormoon-refractaire patiënten)

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR Jevtana (cabazitaxel) ²⁰	EMA, Londen
Richtlijn Prostaatcarcinoom ¹	VIKC/Nederlandse Vereniging voor Urologie
Guidelines on prostate cancer ⁷	European Association of Urology
Prostate cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ²	European Society for Medical Oncology (ESMO)
NCC Clinical Practice guidelines in oncology. (NCCN Guidelines). Prostate cancer. Version 1.2011 ⁸	National Comprehensive Cancer Network

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van cabazitaxel is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten Bij de behandeling van solide tumoren wordt de werkzaamheid van antineoplastische middelen beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST criteria): complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD; tenminste gedurende 6 weken), en progressie van de ziekte (PD).²² De tumorrespons ('overall response rate' [ORR]) is de som van de complete en partiële responspercentages (CR+PR). De tijd tot progressie of 'time to tumour progression' (TTP) en de progressievrije overlevingsduur (PFS) gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De TTP is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot bewijs van 'progressive disease' op basis van tumormetingen volgens de RECIST criteria en inclusief dood door prostaatcancer; PFS beantwoordt aan dezelfde definitie maar omvat tevens dood ongeacht de oorzaak.^{20,22} De algehele overlevingsduur (OS) is hiervoor de definitieve maat. Voor de kwaliteit van leven, van belang voor de interpretatie van de betekenis van de PFS, is bij prostaatcancer met skeletmetastasen vooral de

pijn van belang. Pijn en pijnprogressie kunnen gemeten worden met een pijn-intensiteitsscore-instrument en via het gebruik van pijnstillende medicatie, gemeten met een vragenlijst.²⁰

Evidentie. In het open-label gerandomiseerde fase III 'EFC 6193' 'TROPIC' onderzoek is de effectiviteit van cabazitaxel in combinatie met prednison vergeleken met mitoxantron in combinatie met prednison, bij 755 patiënten met gemetastaseerde hormoon-refractair prostaatcarcinoom (HRPC) die eerder behandeld waren met docetaxel-bevattende chemotherapie (zie tabel 1). De belangrijkste inclusiecriteria waren 'meetbare ziekte' ofwel objectief met bijv. beeldvormende diagnostiek vastgestelde lesies²²; ten minste driemaal een PSA-meting boven een vastgestelde referentiewaarde, voorafgaande castratie met orchidectomie en/of LH-RH agonist met of zonder hormonale behandelingen (zoals anti-androgeen onttrekking of estramustine), levensverwachting > 2 maanden, ECOG Performance Score 0,1 of 2 en leeftijd ≥18 jaar. Exclusiecriteria waren onder andere eerdere behandeling met mitoxantron, eerdere behandeling met docetaxel met <225 mg/m² cumulatieve dosis, recente (<4 weken) chirurgische behandeling, radio-chemo of overige antikanker behandeling, contra-indicaties zoals actieve ernstige neuropathie, stomatitis, secundaire kanker en metastasen van centraal zenuwstelsel. De meeste patiënten hadden eerder radiotherapie (60%) of chirurgische behandeling (54%) ondergaan en 15% had ≥ 2 kuren op docetaxel gebaseerde chemotherapie ondergaan. De meeste patiënten (72%) hadden ziekteprogressie binnen 3 maanden na de laatste dosis docetaxel. Meer dan 80% had botmetastasen. Bij start van het onderzoek was de verdeling van het aantal lokalisaties van de tumor binnen de groep met cabazitaxel als volgt: 1: 39%, 2: 30%, 3: 19%, 4 of meer: 12%, onbekend: 1%. De resultaten worden samengevat in tabel 4.

Tabel 4. Gunstige effecten van cabazitaxel en mitoxantron, bij patiënten met hormoon-refractaire gemetastaseerde prostaatkanker, na maximaal 30 weken behandeling^{20,21}

	<i>cabazitaxel +prednis(ol)on (n = 378)</i>	<i>mitoxantron +prednis(ol)on (n = 377)</i>	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Algehele overlevingsduur, mediaan in maanden	15,1	12,7	
[95% BI]	[14,1-16,3]	[11,6-13,7]	
HR [95% BI] voor dood		0,70 [0,59-0,83]	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
Progressievrije overlevingsduur, mediaan in maanden	2,8	1,4	
[95% BI]	[2,4-3,0]	[1,4-1,7]	
HR [95% BI] voor progressie		0,74 [0,64-0,86]	<0,0001
Tumorrespons			
- aantal evalueerbare patiënten*	201	204	
- tumorrespons in %	14,4	4,4	
[95% BI]	[9,6-19,3]	[1,6-7,2]	0,0005
PSA respons			
- aantal evalueerbare patiënten†	329	325	
- PSA respons in %	39,2	17,8	
[95% BI]	[33,9-44,5]	[13,7-22,0]	0,0002
Pijn respons			
- aantal evalueerbare patiënten‡	174	168	
- pijn respons in % [95% BI]	9,2 [4,9-13,5]	7,7 [3,7-11,8]	0,63

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. HR: hazard ratio (cabazitaxel vs. mitoxantron). *Gegevens bij 405 patiënten (201 cabazitaxel, 204 mitoxantron) *tumorrespons alleen geëvalueerd voor patiënten met 'meetbare ziekte'²² † prostaat-specifiek antigeen (PSA) respons werd gedefinieerd als een reductie van ≥50% in de serum PSA concentratie, alleen vastgesteld bij patiënten met een uitgangswaarde voor de serum PSA concentratie van ≥20 microg/l, bevestigd door een herhaalde PSA meting na minimaal drie weken. ‡ De pijnrespons werd alleen vastgesteld bij patiënten met een mediane pijnintensiteit score van 2 of meer en/of een pijnmedicatiescore van 10 punten boven de uitgangswaarde en werd gedefinieerd als een reductie van ≥ 2 punten van de uitgangswaarde van de pijnintensiteitsscore of een afname van ≥50% in de pijnmedicatiescore zonder toename in de pijnintensiteitsscore, gehandhaafd gedurende ten minste 3 weken.

In de vooraf geplande subgroepenanalyses naar algemene conditie (ECOG Performance Status), al dan niet 'meetbare ziekte', aantal voorafgaande chemotherapie schema's (1 versus ≥ 2), leeftijd (< 65 vs. ≥ 65 jaar), regio, pijn bij aanvang en toename van de serum PSA concentratie bij aanvang, tijdsinterval tussen laatste behandeling met docetaxel en randomisatie, totale dosis eerdere docetaxelbehandeling, tijdstip van de ziekteprogressie (tijdens laatste behandeling docetaxel vs. binnen drie maanden na laatste docetaxel toediening vs. tussen 4^e en 6^e maand na laatste docetaxel toediening vs. meer dan 6 maanden na laatste docetaxel toediening) kwamen geen onverwachte verschillen naar voren. In alle subgroepen bleef het effect op de algehele overlevingsduur in het voordeel van cabazitaxel, zij het dat het effect van cabazitaxel geringer was in de subgroep die eerder met twee kuren docetaxel behandeld waren. Ook werd in sommige subgroepen de significantie niet langer bereikt in verband met kleine aantallen.

Extrapolatie. In het open-label gerandomiseerde fase III onderzoek 'TROPIC' werd een significant verschil in algehele overlevingsduur van 2,4 maanden gezien met cabazitaxel ten opzichte van mitoxantron, beide in combinatie met prednis(ol)on. Gezien het ziektestadium waarin dit resultaat is behaald mag een verschil van 2,4 maanden algehele overlevingsduur als klinisch relevant worden beschouwd. Hierbij spelen factoren als de ongunstige prognose en het gebrek aan alternatieve levensverlengende therapieën een rol.²⁰ Ook de progressievrije overlevingsduur en tumorrespons waren significant verschillend in het voordeel van cabazitaxel, wat pleit voor werkzaamheid van cabazitaxel. De pijnrespons verschilde niet tussen de behandelde groepen.

De groep patiënten die in aanmerking komt voor beste ondersteunende zorg na falen van docetaxel is in de praktijk zeer heterogeen en de variabiliteit in ziekte-ernst en snelheid van ziekteprogressie in het gemetastaseerde ziektestadium is groot. Ook de beste ondersteunende zorg kan een zeer heterogene vorm van therapie zijn. Mitoxantron is weliswaar een representatieve behandeling in deze groep patiënten in de Nederlandse situatie en de keus voor mitoxantron was acceptabel voor de CHMP²⁰, maar mitoxantron is zeker niet de enige mogelijke wijze waarop palliatie of beste ondersteunende zorg in de praktijk gegeven kan worden. Patiënten met een snel ziekteverloop zullen wellicht met alleen laatstelijns pijnmedicatie behandeld worden, anderen met bijvoorbeeld palliatieve radionuclide therapie bij ossale metastasen. De onderzochte patiënten in het enige voorhanden fase III registratie-onderzoek 'TROPIC' hadden allen een goede tot redelijke algemene conditie (92% had een ECOG-PS 0-1). Uit het onderzoek en de subgroepenanalyses is niet duidelijk wat de effectiviteit van cabazitaxel ten opzichte van mitoxantron was bij andere patiënten. Patiënten met een slechte algemene conditie (ECOG Performance Score 3), snelle progressie (progressie na toediening van enkele doses docetaxel), uitgebreide viscerale tumormassa of viscerale metastasen en patiënten die na falen van docetaxel anders behandeld werden dan met mitoxantron zijn niet onderzocht. Wel had meer dan 80% van de patiënten in het TROPIC onderzoek botmetastasen. Het aantal lokalisaties van de metastasen bleef echter bij de meerderheid beperkt tot 1 of 2. Opvallend in het TROPIC onderzoek is ook de veel langere dan voorziene overlevingsduur in de mitoxantron-arm. Gezien de gunstige verdeling van de ECOG PS, de lange overleving ook in de mitoxantron-arm, en ook in lijn met de klinische praktijk, waren vooral patiënten met een relatief gunstige prognose in het onderzoek ingesloten. De conclusies kunnen dan ook niet voor de gehele populatie patiënten met hormoonrefractair gemetastaseerd prostaatacarcinoom na falen van docetaxel gelden.

Indirecte vergelijking met tweedelijnsbehandeling met docetaxel. De behandeling van patiënten met gemetastaseerd hormoon-refractair prostaatacarcinoom na falen van eerstelijnsbehandeling met docetaxel was tot dusver palliatief. Voor geen van de behandelingsopties anders dan cabazitaxel is een overlevingsvoordeel aangetoond ten opzichte van beste ondersteunende zorg. Mitoxantron moet in dit stadium dan ook als palliatieve behandeling worden opgevat. Daarbij kan worden opgemerkt dat mitoxantron niet is geregistreerd en niet is onderzocht voor de toepassing na falen van docetaxel, want de levensverlengende effectiviteit van docetaxel is pas duidelijk geworden na de registratie van mitoxantron. De toepassing van mitoxantron na falen van docetaxel is echter wel gangbaar. Ook met betrekking tot voortgezette behandeling met docetaxel na eerder falen van docetaxel ontbreken gegevens met betrekking tot de overleving. Het is daardoor ook niet goed mogelijk om de resultaten van het 'TROPIC' onderzoek te vergelijken met overlevingsduren die gehaald zouden kunnen worden met andere behandelingen, zoals hernieuwde behandeling met docetaxel. De Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie acht het mogelijk om behandeling met docetaxel te herstarten indien binnen 6 maanden na einde van

eerstelijnsbehandeling met docetaxel progressie van hormoonrefractaire prostaatkanker optreedt.²³ Ook de CieBOM geeft aan dat van deze handelwijze geen positieve effecten op de overleving bekend zijn.

Op basis van het werkingsmechanisme zou het beargumenteerd kunnen worden dat cabazitaxel nog wel werkzaam is wanneer docetaxel niet langer in staat is tumorprogressie tegen te houden. Weliswaar liet cabazitaxel activiteit zien in verschillende muis- en humane cellijnen die het multi-drug-resistentie-gen (mdr-gen) tot expressie brachten²⁰ maar cabazitaxel toonde beperkte affiniteit voor het P-glycoproteïne (gecodeerd door het mdr-gen) dat in tumorcellen een rol speelt bij het ontstaan van resistentie tegen docetaxel. Dit zou kunnen betekenen dat cabazitaxel werkzaam is bij docetaxel-resistente tumorcellen. Er zijn echter, volgens het EPAR, geen docetaxel-resistente prostaat-tumorcellijnen onderzocht op kruisresistentie tegen cabazitaxel.²⁰

Conclusie. Bij fitte patiënten met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel is cabazitaxel in combinatie met prednis(ol)on de eerste behandeling waarmee in dit stadium een overlevingswinst is aangetoond, in dit geval ten opzichte van palliatieve behandeling met mitoxantron in combinatie met prednison. Mitoxantron is een weinig toegepaste behandeling na falen van docetaxel. De gunstige effecten zijn alleen aangetoond voor de groep in redelijke-goede conditie (ECOG PS 0-1).

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Bijwerkingen van cabazitaxel en vergeleken behandelingen

	<i>cabazitaxel (+prednis(ol)on)^{19,20}</i>	<i>mitoxantron (in diverse combinaties)²⁴</i>
meest frequent	beenmergedepressie waaronder febriele neutropenie, maag-darmstoornissen, smaakstoornis, dyspneu, hoesten, alopecia, rugpijn, artralgie, hematurie	voorbijgaande ECG-verandering, aritmieën, myelosuppressie inclusief infecties en bloedingen, maag-darmstoornissen, mucositis, smaakstoornis, verhoogde ureumconcentratie in het bloed, alopecia
ernstig	septische shock/sepsis, cellulitis, urineweginfectie, ernstige beenmergedepressie, anorexie, perifere neuropathie, atriumfibrilleren, diep veneuze trombose, hypertensie, (orthostatische) hypotensie, dyspneu, pneumonie, maag-darmstoornissen, rectale hemorrhagie, artralgie, (acute) nierinsufficiëntie, nierkoliek, hematurie, hydronefrose	congestief hartfalen, sinus bradycardie, cardiomyopathie, hartinfarct, myelosuppressie, neuritis, convulsie, dyspneu, gastro-intestinale bloeding, pancreatitis, nefrotoxiciteit, alopecia, extravasatie met weefselnecrose, allergische /anafylactische reacties, tumorlyse syndroom, sclerose

Evidentie. Cabazitaxel: In totaal zijn veiligheidsgegevens van cabazitaxel bekend van 591 patiënten, in vier fase I studies bij solide tumoren, twee fase II studies bij gemetastaseerde borstkanker waarvan 1 studie in combinatie met capecitabine, en in combinatie met prednison of prednisolon bij 371 patiënten met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker in het fase III onderzoek 'TROPIC'.¹⁹⁻²¹ Veiligheidsgegevens van mitoxantron alleen of in combinatie met andere chemotherapie zijn bekend van onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, non-Hodgkinlymfoom, acute niet-lymfocytair leukemie en (in combinatie met een lage dosis corticosteroiden) hormoon-refractair gemetastaseerd prostaatscarcinoom. De belangrijkste dosisbeperkende bijwerking is beenmergedepressie. De meest voorkomende en ernstige bijwerkingen van cabazitaxel in combinatie met prednison of prednisolon en van mitoxantron (diverse combinaties) worden genoemd in tabel 5.

In de fase III trial EFC 6193 'TROPIC' leidde behandeling met cabazitaxel van patiënten met gemetastaseerd hormoonrefractair prostaatscarcinoom na falen van docetaxel tot een consistent hogere frequentie van bijwerkingen dan behandeling met mitoxantron. Het aantal patiënten met 'TEAEs' ofwel treatment emergent adverse events was 57,4% bij behandeling met cabazitaxel ten opzichte van 39,4% met mitoxantron. Ernstige bijwerkingen ('serious TEAE's', SAE's) kwamen tweemaal vaker voor bij behandeling met cabazitaxel dan bij mitoxantron (respectievelijk 39,1% en 20,8%). Het aantal patiënten dat de behandeling moest staken wegens bijwerkingen was meer dan verdubbeld ten opzichte van mitoxantron (18,3% versus 8,4%). De belangrijkste bijwerkingen van cabazitaxel bestonden uit (febriele) neutropenie, anemie, trombocytopenie, overgevoeligheds-

reacties en diarree. Ten minste een verdubbeling van het risico (risk ratio van ≥ 2) tussen de cabazitaxel en mitoxantron behandelgroepen werd gevonden voor de meeste van de frequente bijwerkingen die in tabel 5 worden genoemd voor cabazitaxel. Het ging hierbij om graad 3 of 4 (febriële) neutropenie, diarree, pneumonie en acuut nierfalen. Het percentage patiënten dat binnen 30 dagen na de laatste infusie overleed aan een TEAE (anders dan progressieve ziekte) was 4,9% in de cabazitaxel groep en 1,9% in de mitoxantron groep. Het ging hierbij onder andere om overlijdensgevallen in verband met neutropenie, cardiale bijwerkingen en nierfalen. Uit de gecombineerde fase I en II onderzoeken kwamen vergelijkbare frequenties bijwerkingen naar voren als in het fase III onderzoek.

De bijwerkingen van docetaxel monotherapie komen overeen met die in tabel 5 genoemd voor cabazitaxel. Bijwerkingen van docetaxel die specifiek bij hormoonrefractair prostaatscarcinoom optraden waren: graad 3-4 neutropenie (32% bij 3-wekelijks schema, 1,5% bij wekelijks schema) en dystrofie van mannelijke geslachtskenmerken.

Discussie. De bijwerkingen met cabazitaxel komen vaker voor en leiden vaker tot staken van de behandeling en tot overlijden dan die van mitoxantron. De bijwerkingen die optreden bij behandeling met cabazitaxel bij een deel van de behandelde patiënten moeten worden afgewogen worden tegen de gunstige effecten, met name de overlevingswinst van ongeveer twee maanden die statistisch is behaald over de hele groep. Eén op de twintig met cabazitaxel behandelde patiënten overleed binnen 30 dagen aan een 'treatment-emergent adverse event' (anders dan progressieve ziekte), tegenover één op de vijftig met mitoxantron behandelde patiënten. De belangrijkste bijwerkingen, neutropenie, diarree en perifere neuropathie, kunnen in de praktijk eventueel hanteerbaar zijn door dosisaanpassingen.¹⁹ De kans op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen van cabazitaxel moet worden afgewogen tegenover de gunstige effecten, met name de toegenomen overlevingskans en mediane overlevingsduur. Gezien de bijwerkingen van cabazitaxel is nauwkeurige selectie van voor deze behandeling geschikte patiënten op zijn plaats. Behandeling met cabazitaxel is uitsluitend verantwoord bij fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met voldoende beenmergreserve bij wie goed geanticipeerd wordt op potentieel ernstig verloopende neutropenie.

Conclusie. Behandeling van patiënten met gemetastaseerd hormoonrefractair prostaatscarcinoom na falen van docetaxel met cabazitaxel leidt vaker tot (ernstige) bijwerkingen, staken van de behandeling en overlijden door bijwerkingen dan behandeling met mitoxantron. Dit moet worden afgewogen tegen de gunstige effecten, met name de overlevingswinst in de totale behandelde groep.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met cabazitaxel en vergeleken behandelingen*

	<i>cabazitaxel</i>	<i>docetaxel</i>	<i>mitoxantron</i>
<i>bepert</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x	x

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Cabazitaxel is in 2011 in Europa geregistreerd (in de Verenigde Staten in 2010). Docetaxel is sinds 1995 internationaal in de handel. Mitoxantron is sinds 1984 internationaal in de handel.

Conclusie. De ervaring met cabazitaxel is beperkt, die met docetaxel en mitoxantron is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Cabazitaxel en docetaxel zijn gecontraïndiceerd bij overgevoeligheid voor taxanen, neutrofielen-aantal kleiner dan $1.5 \times 10^9/l$ en ernstige leverfunctiestoornis. Cabazitaxel is daarnaast gecontraïndiceerd bij gelijktijdige toediening van het gele koorts vaccin. Mitoxantron is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige beenmergdepressie en bij overgevoeligheid.

Specifieke groepen: Er zijn beperkte gegevens voor cabazitaxel bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen (zie verder bij Contra-indicaties). Er wordt geen specifieke dosisaanpassing bij ouderen aanbevolen. De werkzaamheid en veiligheid bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Noch cabazitaxel, noch docetaxel, noch mitoxantron mogen gebruikt worden tijdens zwangerschap of borstvoeding. Op grond van de farmacologische activiteit van taxanen kan een effect op de vruchtbaarheid van de man niet uitgesloten worden.

Interacties: Hoewel geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd voor cabazitaxel en alleen in vitro onderzoek voor docetaxel, moet gelijktijdige toediening van sterke CYP3A remmers (bijv. ketoconazol) resp. inductoren (bijv. fenytoïne of rifampicine) worden vermeden, want deze kunnen de concentraties van cabazitaxel en ook van docetaxel verhogen resp. verlagen. Bovendien moet gelijktijdig gebruik van Sint-janskruid vermeden worden. De combinatie van mitoxantron met potentieel cardiotoxische middelen zoals anthracyclinen en met andere myelosuppressieve middelen verhoogt de cardiotoxiciteit resp. myelotoxiciteit van deze middelen. Combinatie van mitoxantron met andere antineoplastische middelen en/of radiotherapie verhoogde de kans op acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom.

Overig: Alle patiënten dienen premedicatie te krijgen voor aanvang van de behandeling met cabazitaxel. Voor mitoxantron is dit onbekend en de kans op allergische/anafylactische reacties bij toediening van mitoxantron is onbekend. Bij behandeling met cabazitaxel is strikte monitoring in verband met overgevoeligheidsreacties nodig, vooral tijdens de eerste twee infusies. Voorzichtigheid is geboden bij matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min) vanwege het ontbreken van gegevens. De vochthuishouding en serumcreatinine dient nauwgezet tijdens de hele behandeling gevolgd te worden om niercomplicaties te voorkomen. Patiënten die behandeld worden met cabazitaxel mogen profylactische G-CSF krijgen om risico op of complicaties van neutropenie te verminderen. Er dienen geschikte maatregelen in verband met diarree en dehydratie genomen te worden. Voor elke behandeling dient de aanwezigheid of verergering van neuropathie beoordeeld te worden en de behandeling moet uitgesteld worden totdat verbetering optreedt. Voorzichtigheid is geboden bij beenmergdepressie die al bestaat bij aanvang van de therapie, immunodeficiëntie, actieve of recente infecties, slechte algemene conditie van de patiënt, hoge leeftijd en na voorbehandeling.

Conclusie. De toepasbaarheid van cabazitaxel wordt beperkt door contra-indicaties als ernstige beenmergdepressie en ernstige leverfunctiestoornis en de noodzaak van premedicatie en monitoring. Voor mitoxantron gelden grotendeels dezelfde beperkingen.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van [nieuwe middel] en vergeleken behandelingen^{19,24,25}

	<i>cabazitaxel</i>	<i>docetaxel</i>	<i>mitoxantron (+predniso(lo)n</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	intraveneus met premedicatie-schema*	intraveneus met premedicatie-schema†	intraveneus met premedicatie-schema‡	
toedieningsfrequentie	één keer per 3 weken	één keer per 3 weken	één keer per 3 weken	

*†‡ Bij cabazitaxel, docetaxel en mitoxantron wordt voor elke infusie oraal een corticosteroïd gegeven. Bij een neutrofielenaantal in het bloed beneden een bepaalde grens geldt een dosis-aanpassingsschema voor cabazitaxel, docetaxel en mitoxantron.

* Het aanbevolen premedicatieschema, minstens 30 minuten voor elk toediening van cabazitaxel, omvat (zie ook SPC tekst) een antihistaminicum (5 mg dexchlorfeniramine of 25 difenhydramine of een equivalent antihistaminicum), een corticosteroïd (8 mg dexamethason of een equivalent steroïd), en H₂-antihistaminica (ranitidine of equivalent H₂-antihistaminicum). Daarnaast wordt (oraal of intraveneus) anti-emetische profylaxe aanbevolen. Bij specifieke bijwerkingen geldt een dosisaanpassingsschema voor cabazitaxel.

† Als premedicatie wordt bij docetaxel oraal 8 mg dexamethason driemaal namelijk 12 uur, 3 uur en 1 uur voor de eerste docetaxel infusie gegeven.

Conclusie. Het gebruiksgemak van cabazitaxel, docetaxel en mitoxantron is vergelijkbaar. Bij specifieke bijwerkingen geldt een dosis-aanpassingsschema.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel heeft cabazitaxel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mitoxantron. Mitoxantron is een weinig toegepaste behandeling na falen van docetaxel.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Bij de behandeling van patiënten met mHRPC die vooraf behandeld werden met docetaxel-bevattende chemotherapie heeft cabazitaxel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met mitoxantron.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De effectiviteit van cabazitaxel bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde HRPC die vooraf behandeld werden met docetaxel-bevattende chemotherapie is groter dan die van mitoxantron. Er zijn onvoldoende gegevens om de effectiviteit van cabazitaxel bij deze patiënten te vergelijken met die van tweedelijnsbehandeling met docetaxel. Uit het beschikbare onderzoek is niet duidelijk wat de effectiviteit van cabazitaxel ten opzichte van mitoxantron was bij patiënten met een slechte algemene conditie (ECOG Performance Score 2 of 3), patiënten met snelle progressie (progressie na toediening van enkele doses docetaxel), patiënten met uitgebreide viscerale tumormassa of viscerale metastasen en bij patiënten die na falen van docetaxel behandeld werden met een andere vorm van palliatieve behandeling of beste ondersteunende zorg dan mitoxantron. Mitoxantron is een weinig toegepaste behandeling na falen van docetaxel. Gezien de gunstige verdeling van de ECOG PS en de lange overleving ook in de mitoxantron-arm waren vooral patiënten met een relatief gunstige prognose in het onderzoek ingesloten. De conclusies kunnen dan ook niet voor de gehele populatie patiënten met hormoonrefractair gemetastaseerd prostaatscarcinoom na falen van docetaxel gelden. Behandeling van patiënten met gemetastaseerd hormoonrefractair prostaatscarcinoom na falen van docetaxel met cabazitaxel leidt ongeveer tweemaal vaker tot (ernstige) bijwerkingen, staken van de behandeling en overlijden door bijwerkingen dan behandeling met mitoxantron. Dit moet worden afgewogen tegen de gunstige effecten, met name de overlevingswinst in de totale behandelde groep. Gezien de bijwerkingen van cabazitaxel en de beperkte gegevens buiten de onderzochte groep die waarschijnlijk een subgroep betreft met een relatief gunstig ziektebeloop, is nauwkeurige selectie van voor deze behandeling geschikte patiënten op zijn plaats. De ervaring met cabazitaxel is beperkter dan die met docetaxel en mitoxantron. De toepasbaarheid van cabazitaxel wordt beperkt door de contra-indicaties zoals ernstige beenmergdepressie en ernstige leverfunctiestoornis, de noodzaak om premedicatie te geven voor aanvang van de behandeling en de kans op beenmergsuppressie. Strikte monitoring in verband met overgevoeligheidsreacties en vochtthuishouding is nodig bij behandeling met cabazitaxel. Afgezien van de premedicatie gelden deze beperkingen ook bij mitoxantron. Bij fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel heeft cabazitaxel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mitoxantron.

5. Literatuur

1. VIKC/Nederlandse Vereniging voor Urologie. Prostaatscarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie: 1.0. VIKC, 2007. Geraadpleegd in May 2011 via <http://www.oncoline.nl/prostaatscarcinoom>.
2. Horwich A, Parker C, Bangma C, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v129-v133.
3. IKCNet.nl . IKC Kankerregistratiegegevens. www ikcnet nl, 2011. via <http://www.ikcnet.nl/cijfers/>.
4. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. J Urol 2004;171:1525-8.
5. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term followup. J Urol 1999;161:505-8.
6. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1285-90.

7. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2010. via http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer.pdf.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. (NCCN Guidelines). Prostate cancer. Version 1.2011. www.nccn.org, 2010. via <http://www.nccn.org/index.asp>.
9. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994;21:620-9.
10. Smith DC. Secondary hormonal therapy. *Semin Urol Oncol* 1997;15:3-12.
11. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
12. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13.
13. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, et al. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999;17:1654-63.
14. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
15. Berthold DR, Pond GR, de WR, et al. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Ann Oncol* 2008;19:1749-53.
16. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
17. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, et al. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1425-7.
18. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
19. CHMP/EMA. SPC Jevtana -EMA/H/C/002018. Londen: CHMP/EMA, 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002018/WC500104764.pdf.
20. CHMP/EMA. EPAR Jevtana (cabazitaxel) EMA/CHMP/66633/2011. Londen: CHMP/EMA, 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf.
21. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
22. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
23. Commissie BOM. Commissie BOM oordeelt over cabazitaxel bij CRPC en everolimus en sunitinib bij PNET. *Med Oncol* 2011;juli:17-21.
24. CBG-MEB. SPC mitoxantron (diverse fabrikanten). Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2005. via <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>.
25. CHMP/EMA. SPC docetaxel (Taxotere). Londen: CHMP/EMA, 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002018/WC500104764.pdf.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 september 2011.

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

Bijlage

Kosten

Apotheekinkooprijzen (in euro's; excl. BTW)

	<i>cabazitaxel concentraat voor infusievloeistof</i>	<i>mitoxantron concentraat voor infusievloeistof</i>	<i>docetaxel concentraat voor infusievloeistof</i>
prijs*			
kosten	25 mg/m ² fl 60 mg: 4.128,00	2mg/ml fl 5ml: 182,47 2mg/ml fl 12,5ml: 345,00	10mg/ml fl 2ml: 176,26 infpdr fl 80mg + solvens 4ml: 307,45
per 28 dagen			
per 56 dagen			

*Cabazitaxel en docetaxel zijn geen WMG geneesmiddelen. Bron: fabrikant (cabazitaxel), Z-index, augustus 2011 (mitoxantron) en KNMP (doctaxel).

CFH-advies

Bij patiënten met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel kan met cabazitaxel in combinatie met prednison een overlevingswinst van ongeveer 2 maanden worden behaald. Eén op de twintig met cabazitaxel behandelde patiënten overlijdt binnen 30 dagen aan een bijwerking (anders dan door progressieve ziekte), tegenover één op de vijftig met mitoxantron behandelde patiënten. Gezien de bijwerkingen is nauwkeurige patiëntselectie essentieel. Behandeling met cabazitaxel is uitsluitend verantwoord bij fitte patiënten (ECOG 0-1) met voldoende beenmergreserve bij wie potentieel ernstig verlopende neutropenie en overgevoeligheidsreacties worden gemonitord.

Kostenprognose van opname van cabazitaxel (Jevtana®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor cabazitaxel (Jevtana®) in combinatie met prednison of prednisolon voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd hormoon refractaire prostaat carcinoom (mHRPC) die voorheen behandeld werden op basis van een docetaxel-behandelingschema. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen.

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

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

Cabazitaxel in combinatie met prednison of prednisolon is geregistreerd¹ voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd hormoon refractaire prostaat carcinoom (mHRPC) die voorheen behandeld werden op basis van een docetaxel-behandelingschema.

De aanvrager vraagt opname van cabazitaxel in de beleidsregel dure geneesmiddelen aan voor de geregistreerde indicatie.

2. Uitgangspunten

Bij fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel heeft cabazitaxel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van mitoxantron². Dit komt overeen met de geregistreerde indicatie.

Aantal patiënten

Prostaatkanker is één van de meest voorkomende kankervormen bij mannen in Nederland. In 2008 werden volgens de integrale kankercentra 9.559 nieuwe gevallen gediagnosticeerd³.

De geschatte 10-jaars prevalentie bedraagt ongeveer 55.900 mannen (1 januari 2007), van deze mannen met prostaatkanker is ongeveer de helft boven de 75 jaar^{3,4}.

Van de 9.559 mannen met prostaatkanker heeft op moment van diagnose: 60% een lokale tumor in de prostaat (n=5735); 20% een lokaal gevorderde tumor net buiten de prostaat zonder metastasen (n=1911); en 20% gemetastaseerde hormoon gevoelige prostaatkanker (n=1912).

Tijdens het beloop van de ziekte ontwikkelt nog eens 25% van de patiënten metastasen (n=1434 (25% van 5735) plus 478 (25% van 1911) = 1912)⁵. Het totaal aantal patiënten met hormoon gevoelige gemetastaseerde prostaatkanker bedraagt ongeveer 3824 per jaar.

De behandeling van hormoon-gevoelig gemetastaseerde prostaatkanker bestaat uit hormonale behandeling door middel van orchidectomie of medicatie⁶. Nederlandse klinische experts geven aan dat ondanks hormonale therapie bij ongeveer 75% van deze patiënten progressie zal optreden naar gemetastaseerd hormoon-refractair prostaat carcinoom (mHRPC) (n=2868) waarbij de mediane tijd tot progressie 18-24 maanden bedraagt^{5,7}. Uit de gegevens van IMS marktonderzoek, uitgevoerd in de periode januari-juni 2010 in Nederlandse ziekenhuizen en waaraan 119 artsen die patiënten met prostaatkanker behandelen hebben deelgenomen, blijkt dat 54% van de patiënten met mHRPC behandeld wordt met chemotherapie (n=1548). De chemotherapie bestond in 93% van de patiënten uit docetaxel (n=1440) en in 7% van de gevallen uit mitoxantron (n=108), conform de Nederlandse richtlijn Prostaatkarcinoom^{8,9}. De gegevens uit het marktonderzoek zijn gevalideerd door de Nederlandse klinische experts.

De klinische experts geven aan dat van de patiënten die progressie vertonen tijdens behandeling met docetaxel ongeveer 75% in aanmerking komt voor een vervolgbehandeling (n=1080). De keuze van deze vervolgbehandeling wordt vooral bepaald door de gezondheidsstatus en de wens van de patiënt. In ongeveer 20% van de gevallen vindt vervolgbehandeling met chemotherapie plaats bestaand uit mitoxantron of cabazitaxel (n=216); de rest van de patiënten ontvangt best ondersteunende zorg⁷.

Compassionate Use Programma

Sinds de marktautorisatie voor cabazitaxel is verkregen (maart 2011) is het Compassionate use programma, waarin sinds juli 2010 Nederlandse mHRPC patiënten participeerden, gesloten voor nieuwe patiënten¹⁰.

Het aantal patiënten met mHRPC die refractair zijn voor docetaxel en in aanmerking komen voor behandeling met cabazitaxel bedraagt 216 per jaar.

Duur van de behandeling en kosten

De aanbevolen dosis cabazitaxel is 25 mg/m² toegediend als een intraveneuze infusie éénmaal per 3 weken in combinatie met 10 mg oraal prednison of prednisolon per dag gedurende de hele behandeling met cabazitaxel¹¹. Minstens 30 minuten vóór elke infusie met cabazitaxel wordt de volgende premedicatie intraveneus toegediend om het risico en de ernst op overgevoeligheid te verminderen: een antihistaminicum, een corticosteroid, en een H2-antihistaminicum.

Een gemiddelde man heeft een lichaamsoppervlakte van 1,8 m² tot 2,0 m² en ontvangt een dosis cabazitaxel van 45 mg tot 50 mg per infusie. Dit komt in beide gevallen overeen met 1 flacon cabazitaxel van 60 mg, waarbij de spillagekosten het hoogst zijn bij mannen met een kleiner lichaamsoppervlak. Behandeling vindt plaats tot progressie optreedt of maximaal 10 kuren. In de pivotal klinische studie TROPIC is de mediane behandelingsduur 6 kuren¹¹.

In de berekening wordt uitgegaan van een behandelduur van 6 kuren en worden alleen de kosten van cabazitaxel doorgerekend.

Bij een behandeling met cabazitaxel gebruiken patiënten in totaal 6 flacons van 60 mg cabazitaxel. De apotheekinkoopprijs (AIP) van cabazitaxel bedraagt €4.590,- per flacon (60mg). Een volledige behandeling met cabazitaxel kost 6 x €4.590,- = €27.540,-.

In de pivotal klinische studie TROPIC werden in de ITT populatie 378 patiënten behandeld met cabazitaxel versus 377 met mitoxantron (7 versus 6 patiënten overleden in het begin van de studie aan complicaties veelal ten gevolge van het niet adequaat aanpassen van de dosering van cabazitaxel of mitoxantron. Van de overige patiënten maakten 105 versus 46 patiënten de hele behandeling (10 kuren) af. De meeste patiënten stakten de behandeling wegens tumorprogressie 180 (48%) versus 267 (71%). Het aantal patiënten dat de behandeling stakte wegens bijwerkingen bedroeg 67 (18%) versus 32 (9%). Aangezien we in deze berekening uitgaan van de mediane behandelduur die gebaseerd is op de totale ITT populatie van 378 dan wel 377 patiënten, worden bovenstaande percentages ten aanzien van stoppen met de behandeling niet meegenomen in deze doorrekening^{11,11}.

3. Kostenprognose

Per jaar komen er ongeveer 216 patiënten in aanmerking voor behandeling met cabazitaxel. Uitgangspunt is dat deze patiënten 6 kuren voltooien, de kosten bedragen dan €27.540 per patiënt. De geprognoseerde kosten voor cabazitaxel bedragen per jaar ongeveer 5.9 miljoen euro. Cabazitaxel komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 september 2011.

4. Referenties

1. EMA, EPAR cabazitaxel. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf.
2. FT rapport cabazitaxel.
3. www.ikcnet.nl.
4. Nationaal Kompas Volksgezondheid <http://www.nationaalkompas.nl/>.

5. Batman E, de Wit R. Effectieve chemotherapie bij het hormoon refractair prostaatkarcinoom: docetaxel-prednison. Ned Tijdschr Geneesk. (2005); 149(44):2442-5.
6. Visser O, van Leeuwen FE. Stage-specific survival of epithelial cancers in North-Holland/Flevoland, The Netherlands. Eur J Cancer (2005);41(15):2321-30.
7. Overleg met Nederlandse prostaatkanker experts December 2010 (in dossier).
8. Marktonderzoek door IMS, Oncotrack 2010 (in dossier).
9. CBO Richtlijn Prostaatkarcinoom: diagnostiek en behandeling (2007). <http://www.oncoline.nl/prostaatkarcinoom>.
10. http://www.onderzoekenpraktijk.nl/overzicht_van_onderzoeken/oncologie/prostaatkanker_cup_cabazitaxel
11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Lancet. (2010);376(9747):1147-54. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial.

Vraagstelling doelmatigheidstoets cabazitaxel (Jevtana®) bij gemetastaseerd hormoon refractair prostaat carcinoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel cabazitaxel (Jevtana®) in combinatie met prednison of prednisolon voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd hormoon refractair prostaat carcinoom (mHRPC) die voorheen behandeld werden op basis van een docetaxel-behandelingschema. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van cabazitaxel in combinatie met prednison of prednisolon in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd hormoon refractair prostaatcarcinoom (mHRPC) die eerder behandeld zijn met docetaxel (4 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Patiënten met mHRPC die eerder behandeld werden met docetaxel.
Vergelijkende behandeling	Mitoxantron
Effectiviteit	De effectiviteit is uitgedrukt in gewonnen levensjaren en QALYs.
Kosten	Directe medische kosten; direct niet-medische kosten; indirect niet-medische kosten.
Incrementele kosteneffectiviteit	Kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen levensjaar) en kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen QALY).
Model	Het t=0 model is een Markov model, met 3 'mutually exclusive' en 'collectively exhaustive' gezondheidstoestanden: 1. stabiele ziekte; 2. progressieve ziekte; 3. dood. Alle mHRPC patiënten beginnen in de gezondheidstoestand stabiele ziekte. Overgangen naar gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de Weibull overlevingscurven die zijn gebaseerd op de overlevingscurven voor cabazitaxel en mitoxantron uit de pivotal fase III klinische studie TROPIC. Het t=0 model zal met eventuele adaptaties gebruikt worden voor het t=4 model.
Tijdshorizon	Levenslang (maximaal 15 jaar in het model).
Doelmatigheidsindicatie	De kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar zijn €120.819,- voor behandeling met cabazitaxel ten opzichte van mitoxantron. De kosten voor een gewonnen levensjaar zijn €69.548,- voor cabazitaxel ten opzichte van mitoxantron. In het t=0 model zijn de gegevens voor cabazitaxel en mitoxantron afkomstig uit de pivotal klinische studie TROPIC. De effectparameters algehele overleving (OS) en progressievrije overleving zijn verkregen uit de Weibull overlevingscurven die gebaseerd zijn op de TROPIC studie. Utiliteiten zijn gebaseerd op een gepubliceerde studie naar kwaliteit van leven bij Westerse mannen met mHRPC. Disutiliteiten voor bijwerkingen zijn afkomstig uit de literatuur, het betrof veelal patiënten met borstkanker of niet-kleincellige longkanker. Voornamelijk direct medische kosten zijn meegenomen,

waarbij de gezondheidszorgconsumptie grotendeels gebaseerd werd op de TROPIC studie, en de kostprijzen op de Handleiding voor kostenonderzoek, de Z-index en de NZa tarieflijsten voor instellingen. De behandeling van bijwerkingen is gebaseerd op de ervaring van Nederlandse klinische experts. Als direct niet-medische kosten zijn reiskosten meegenomen. Uit de resultaten van de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses blijkt dat de incrementele kosteneffectiviteitsratios met name gevoelig zijn voor de overlevingswinst en kosten voor cabazitaxel, tijdshorizon, aandeel van de patiënten dat na cabazitaxel of mitoxantron behandeling best ondersteunende zorg ontvangt, en de utiliteiten voor de gezondheidstoestanden.

Uitkomstenonderzoek

Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van cabazitaxel wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van cabazitaxel in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

Gegevensverzameling doelmatigheid

Gegevens over behandeling met cabazitaxel worden prospectief verzameld binnen de brede op de indicatie mHRPC gebaseerde patiëntregistratie. Deze brede patiëntregistratie wordt op initiatief van het VUMC en het iMTA opgezet. Naar verwachting zullen hierin 20 ziekenhuizen participeren en zullen van ongeveer 1500 mannen met mHRPC gegevens over de behandeling verzameld worden. Binnen deze brede registratie zullen voor ongeveer 160 mHRPC patiënten die reeds een docetaxel bevattend schema hebben gehad gegevens voor cabazitaxel behandeling worden verzameld in de ADOPT registratie een samenwerking van de fabrikant en het iMTA.

Gegevens over de utiliteiten zullen verkregen worden uit de ADOPT registratie en tevens uit een studie naar kwaliteit van leven bij mHRPC patiënten die momenteel in de UK wordt uitgevoerd.

De volgende gegevenssoorten worden middels Case Report Format verzameld:

1. Patiëntkenmerken en klinische gegevens:

Leeftijd patiënt; Behandelgeschiedenis voor prostaatkanker; Diagnose en stadiumtypering; Gebruikte procedures voor diagnose en behandeling; Co-medicatie; Bijwerkingen; Soort behandeling, behandelduur, gebruikte dosering en aantal kuren; Datum en reden voor stoppen/ aanpassen van de behandeling; Datum van overlijden.

2. Patiënt gerapporteerde uitkomsten – utiliteitswaarden: middels EQ-5D worden utiliteiten voor de gezondheidsstadia stabiele ziekte en progressieve ziekte en disutiliteiten voor de belangrijkste bijwerkingen vastgesteld.

3. Zorgconsumptie en kostengegevens

Algehele behandelkosten; poliklinische en ziekenhuisbezoeken; behandelprocedures; niet-medische kosten.

Gegevensverzameling doeltreffende toepassing

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van cabazitaxel in Nederland zullen uit de ADOPT registratie en de brede mHRPC patiëntregistratie verkregen worden.

Duur gegevensverzameling

Binnen de brede mHRPC patiëntregistratie en de ADOPT registratie zullen 3 jaar gegevens verzameld worden. Patiënten

zullen minimaal 6 respectievelijk 12 maanden gevolgd worden; een groot deel van de patiënten zal in deze periode overleden zijn.

Randvoorwaarden en knelpunten

- Financiering en samenwerking van verschillende partijen om de patiëntregistratie te starten
- Deelname van voldoende behandelcentra en de nauwgezetheid van dataverzameling binnen deze centra
- Representativiteit van de gegevens uit de 20 ziekenhuizen
- Overlevingsduur van de patiënten in de praktijk
- Selectiebias bij de keuze van de behandeling
- Confounding; informatiebias
- Dynamiek in klinisch handelen

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op de mHRPC patiëntregistratie. Momenteel lopen twee fase I/II studies met cabazitaxel in combinatie met cisplatine of gemcitabine bij patiënten met solide tumoren. Het is onduidelijk of deze gegevens bruikbaar zijn voor de t=4 beoordeling.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cabazitaxel voldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie is uitgewerkt middels een t=0 model. Het uitkomstenonderzoek middels de mHRPC patiëntregistratie levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing en de doelmatigheid van cabazitaxel. In het t=4 model moeten de modelaanname beschreven en onderbouwd worden.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de Beleidsregel dure geneesmiddelen van cabazitaxel (Jevtana®). De aanvrager is de NVZ. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van cabazitaxel, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor cabazitaxel 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 cabazitaxel 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 kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van cabazitaxel in de Beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van cabazitaxel uitgevoerd op 3 januari 2011 met de database van highwire stanford, waarin oa. in PubMed. Daarnaast is de Cochrane database gebruikt. Zoektermen en combinaties hiervan betroffen: 1) 'hormone-refractair prostaat kanker'; 2) 'metastasized'; 3) chemotherapy; 4) cabazitaxel; 5) mitoxantrone; 6) cost-effectiveness; 7) cost/QALY; 8) cost.

Deze zoekstrategie resulteerde in één economische evaluatie bij mHRPC nl. de vergelijking tussen docetaxel en mitoxantron behandeling bij mHRPC patiënten in de UK op basis van de direct vergelijkende Tax327 studie, die recent door de NICE is uitgebracht⁴. Er zijn geen economische evaluaties gepubliceerd voor cabazitaxel. Op dit moment loopt de single technology appraisal van cabazitaxel bij NICE.

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 cabazitaxel bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in cabazitaxel 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 cabazitaxel in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van cabazitaxel in de Beleidsregel dure geneesmiddelen 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 cabazitaxel 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 cabazitaxel 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 cabazitaxel in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie uitgewerkt op basis van een nieuw ontwikkeld economisch model. De aanvrager heeft ook het uitkomstenonderzoek uitgewerkt. Gegevens over behandeling van gemetastaseerd hormoon refractair prostaatcarcinoom worden prospectief verzameld in de brede op de indicatie mHRPC gebaseerde patiëntregistratie. In de hierin opgenomen ADOPT registratie worden gegevens verzameld van behandeling met cabazitaxel bij reeds met een docetaxel regimen behandelde mHRPC patiënten. In de brede mHRPC patiëntregistratie wordt ook de dynamiek in het klinisch handelen vastgelegd. De gegevens zijn bruikbaar voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing en voor het bepalen van de doelmatigheid van cabazitaxel.

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor cabazitaxel gegeven. Voor de mHRPC registratie studie en de hierin opgenomen ADOPT registratie zijn de studieprotocollen opgenomen, is de organisatie van het uitkomstenonderzoek door het VUMC, iMTA en de fabrikant beschreven, en zijn de case report forms voor het vastleggen van de gegevens voor de prospectieve gegevensverzamelingen bijgesloten.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie voor patiënten met mHRPC die reeds een docetaxel bevattend regimen hebben gehad is uitgewerkt in een nieuw ontwikkeld economisch model. Dit t=0 model zal ook gebruikt worden voor de t=4 beoordeling.

4.1. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie betreft patiënten met mHRPC die reeds een docetaxel bevattend schema hebben gehad uit de pivotal klinische studie TROPIC (n=755)⁵.

4.2. Vergelijkende behandeling

Van de patiënten met gemetastaseerd hormoon refractair prostaat carcinoom (mHRPC) die reeds een docetaxel bevattend chemotherapie regimen hebben gehad komt ongeveer 20% in aanmerking voor een tweede lijnsbehandeling met chemotherapie, mitoxantron in combinatie met prednison of prednisolon. Dit zijn de patiënten met een goede gezondheidstoestand en die zelf een tweede chemotherapie regimen willen. Het overgrote deel van de patiënten wordt na progressie op docetaxel behandeld met best ondersteunende zorg^{6,7}.

In de pivotal klinische studie TROPIC is cabazitaxel in combinatie met prednison of prednisolon vergeleken met mitoxantron in combinatie met prednison of prednisolon. Voor de doelmatigheidsindicatie wordt behandeling met cabazitaxel dan ook vergeleken met mitoxantron, hetgeen aansluit bij de behandelrichtlijnen en de praktijk in Nederland.⁷

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

In het model zijn de directe medische kosten, de direct niet-medische kosten (reiskosten) en de effecten uitgedrukt in algehele overleving (OS) en QALYs per behandelstrategie, respectievelijk cabazitaxel of mitoxantron, meegenomen.

De PFS en OS gegevens voor de behandeling met cabazitaxel en mitoxantron komen van de mHRPC patiënten uit de TROPIC studie. De betreffende PFS en OS Kaplan-Meier curven voor cabazitaxel (n=378) zijn met hulp van de Weibull functie omgezet in representatieve PFS en OS Weibull curven, die geschikt zijn voor de economische evaluatie. De PFS en OS Kaplan-Meier curven voor mitoxantron (n=377) zijn met hulp van de Lognormal distributie voor PFS en de Weibull functie voor OS omgezet in representatieve PFS en OS Weibull curven, die de best mogelijke 'fit' gaven en geschikt zijn voor de economische evaluatie.

Utiliteiten zijn niet verzameld in de TROPIC studie. De aanvrager heeft twee gepubliceerde studies gevonden waarin utiliteiten, die middels de EQ-5D verkregen zijn, worden gerapporteerd voor patiënten met prostaatcancer. Alleen de studie van Sullivan et al.⁸ is bruikbaar aangezien hier specifiek utiliteiten werden gemeten bij patiënten met mHRPC. De 280 patiënten ontvingen verschillende behandelingen, slechts een klein percentage had eerder docetaxel ontvangen. Na 3 maanden in de studie was er een significante afname in utiliteiten ten opzichte van de 'baseline' waarden. Aangezien deze tijdsperiode van 3 maanden overeenkomt met de periode tot progressie voor cabazitaxel van 2,8 maanden in de TROPIC studie, zijn de volgende utiliteitswaarden uit de Sullivan studie in het t=0 model gebruikt: gezondheidstoestand 'stabiele ziekte' utiliteit 0,635 en gezondheidstoestand 'progressieve ziekte' utiliteit 0,565. De aanvrager merkt op dat de utiliteitswaarde voor 'progressieve ziekte' mogelijk een onderschatting is, aangezien de definitie voor ziekteprogressie stringenter was in de TROPIC studie dan in gebruikelijke oncologische studies.

In het model worden disutiliteiten als gevolg van het optreden van bijwerkingen bij behandeling met cabazitaxel of mitoxantron meegenomen in de gezondheidstoestand 'stabiele ziekte'. Van de relevante bijwerkingen zijn de disutiliteiten gebaseerd op de gemiddelde duur van de bijwerking in de TROPIC studie. Voor prostaatcancer zijn geen disutiliteiten beschikbaar. De gebruikte disutiliteiten zijn verkregen uit gepubliceerde studies en betreffen veelal patiënten met borstkanker en niet-kleincellig longkanker (NSCLC)⁹⁻¹¹⁵. Aangenomen werd dat disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen niet gerelateerd zijn aan het type kanker.

De volgende disutiliteitswaarden voor bijwerkingen zijn gebruikt in het model.

Bijwerking	Disutiliteit	Bron	QALY verlies
Neutropenie	-0,090	Nafees, 2008 (56)	-0,004
Febriële neutropenie	-0,120	Gemiddelde van Lloyd, 2006 en Nafees, 2008 (56,57)	-0,002
Diarree	-0,047	Nafees, 2008 (56)	-0,001
Vermoeidheid	-0,094	Gemiddelde van Lloyd, 2006 en Nafees, 2008 (56,57)	-0,009
Asthenie (zwakheid)	-0,094	Gelijk gesteld aan vermoeidheid	-0,008
Leukopenie	-0,090	Gelijk gesteld aan neutropenie	-0,008
Rugpijn	-0,069	Doyle, 2008 (58)	-0,004
Anemie	-0,125	Lloyd, 2008 (59)	-0,008
Trombocytopenie	-0,090	Gelijk gesteld aan neutropenie	-0,006
Pulmonaire embolie	-0,234	Gemiddelde van Gould, 1999 en Treasure, 2009 (55, 60)	-0,019
Dehydratie	-0,151	Lloyd, 2008 (stomatitis) (59)	-0,004
Misselijkheid/ overgeven	-0,076	Gemiddelde van Lloyd, 2006 en Nafees, 2008 (56,57)	-0,003
Botpijn	-0,069	Doyle, 2008 (58)	-0,007
Diep veneuze trombose	-0,160	Gould 1999 (55)	-0,027
Neuropathie	-0,116	Lewis, 2010 (61)	-0,005

De aanvrager hanteert het maatschappelijk perspectief.

De volgende direct medische kosten zijn in het model meegenomen:

1. Kosten van chemotherapie regimens, bron: Z-index februari 2011¹⁶
2. Kosten van chemotherapie toediening, bron: Handleiding voor kostenonderzoek³
3. Kosten van overige geneesmiddelen, bron: Z-index februari 2011¹⁶
4. Bloedproducten, bron: Handleiding voor kostenonderzoek³
5. Radiotherapie, bron: NZa tarieflijst instellingen¹⁷
6. Beeldvormende diagnostiek, bron: bijlage 2 beleidsregel CU-2015 Tarieflijst instellingen 2011¹⁷
7. Kosten voor medische consulten en ziekenhuisopnamen, bron: Handleiding voor kostenonderzoek³
8. Kosten voor de behandeling van bijwerkingen, bron: Nederlandse klinische experts.

Als direct niet-medische kosten zijn de reiskosten meegenomen, bron: Handleiding voor kostenonderzoek³.

De indirect niet-medische kosten zijn niet meegenomen in de evaluatie. De aanvrager geeft aan dat gezien de gemiddelde leeftijd van de deelnemers aan de TROPIC studie (68 jaar) en de ernst van de aandoening het meenemen van productiviteitsverlies buiten beschouwing is gelaten in de economische evaluatie.

De gezondheidszorgconsumptie is primair gebaseerd op gegevens uit de TROPIC studie⁵. Dit betreffen de gegevens over het aantal consulten bij de oncoloog en verpleging voor de verschillende behandelingen. De behandeling van bijwerkingen is geverifieerd door Nederlandse klinische experts.

4.4. *Tijdshorizon*

Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyses is een levenslange tijdsduur genomen, van start van de behandeling tot overlijden. De gemiddelde leeftijd van de patiënten uit de TROPIC studie was 68 jaar. Door de beperkte overlevingsduur van patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom bedraagt de maximale tijdshorizon in het model 15 jaar (260 cycli van 3 weken).

4.5. *Model*

De aanvrager geeft een inzichtelijke beschrijving van het t=0 model. Een elektronische versie is bijgesloten evenals een technische appendix.

De aanvrager geeft aan dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek geanalyseerd zullen worden met dit model, waarbij zo nodig adaptaties zullen worden doorgevoerd voor het t=4 model.

Modelstructuur

Het t=0 model is een Markov model, met 3 'mutually exclusive' en 'collectively exhaustive' gezondheidstoestanden: 1. stabiele ziekte; 2. progressieve ziekte; 3. dood. Alle mHRPC patiënten beginnen in de gezondheidstoestand 'stabiele ziekte'. De tijdsduur dat mHRPC patiënten in de gezondheidstoestand 'stabiele ziekte' verblijven wordt bepaald door de Weibull/ Lognormal PFS curven, die zijn gebaseerd op de PFS gegevens uit de pivotal fase III klinische studie TROPIC. Overgangen naar andere gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de Weibull overlevingscurven, die zijn gebaseerd op de overlevingscurven voor cabazitaxel en mitoxantron uit TROPIC.

Gegevensbronnen: effectiviteit, kosten, overgangskansen

De overgangskansen voor behandeling met cabazitaxel en mitoxantron zijn gebaseerd op de PFS en OS Weibull /Lognorm curven. De utiliteiten en kosten zijn gekoppeld aan de gezondheidstoestanden in het model (zie 4.3).

Modelaannames

De modelaannames en de onderbouwing voor effecten, utiliteiten en kosten zijn inzichtelijk gepresenteerd. Aannames zijn grotendeels afkomstig uit TROPIC en geverifieerd door het panel van vier Nederlandse experts⁵.

Aannames:

- leeftijd 67/68 jaar op basis TROPIC; conform Nederlandse praktijk (n=3) wellicht iets ouder (n=1).
- Lichaamsoppervlakte: 2.0 m²; reëel (n=4).
- ECOG status: ECOG 0-1=92,3% van de mHRPC patiënten en ECOG 2=7,7% ; reëel (n=4).
- Meetbare ziekte: ja =51% van de mHRPC patiënten en nee=49%; reëel (n=3) en iets minder meetbare ziekte (n=1).
- Ziektestadium; reëel (n=4).
- Voorgaande behandelingen (chirurgie, radiotherapie, chemotherapie); reëel (n=3) in Nederland iets minder chirurgisch ingrijpen (n=1).
- Gebruik studiemedicatie en vergelijkende behandeling; correct (n=4), indien chemotherapie nog mogelijk is na progressie op docetaxel-bevattende therapie dan wordt mitoxantron gegeven. Deze aanname dient geverifieerd te worden door de beroepsgroep. Is uitsluitend mitoxantron een behandelingsmogelijkheid of worden ook andere behandelingen, zoals best ondersteunende zorg gegeven?
- Behandeling na progressie op mitoxantron; dit bestaat in Nederland uit best ondersteunende zorg: bestraling, strontium, pijnbestrijding, bloedtransfusies (n=4).
- Aannames met betrekking tot de behandeling van bijwerkingen in Nederland zijn uitsluitend gebaseerd op de mening van de vier klinische experts (zie tabel).

Bijwerking	Ziekenhuisopname		Medicatie
	Percentage patiënten	# dagen	
Neutropenie	0%		Geen
Febriële neutropenie	100%	4 dagen	Antibiotica 100% (gentamycine 70%, teicoplanine 30%)
Diarree (graad III)	1%	5 dagen	Loperamide 100%
Vermoeidheid	1%	2 dagen	Geen
Asthenie	0%		Geen
Leukopenie	0%		Geen
Rugpijn	15%	1 dag	Geen
Anemie	16%	1 dag	2 units bloedtransfusie 100%
Trombocytopenie	6%	5 dagen	2 units bloedplaatjes 100%
Pulmonale embolie	78%	4 dagen	Fraxiparine 100%
Dehydratie	1%	3 dagen	Intraveneuze drip 100%
Misselijkheid en overgeven	8%	3 dagen	Domperidon 30%, metoclopramide 30%, cyclizine 20%, odansetron 20%
Botpijn	2%, 1 dag		Paracetamol+codeïne 50%, diclofenac 50%
Diep veneuze trombose	50%, 1 dag		Fraxiparine 100%
Neuropathie	0%		Geen

Gevoeligheidsanalysen

De aanvrager heeft de robuustheid van de uitkomsten in de base-case analyse onderzocht door middel van univariate gevoeligheidsanalyses voor een aantal kritische parameters in het model. Onderzochte parameters voor de univariate gevoeligheidsanalyses betroffen: medicatiekosten (cabazitaxel, mitoxantron); overleving (gewonnen levensjaren en QALYs); utiliteitswaarden (exclusie van disutiliteiten ten gevolge van bijwerkingen, de utiliteitswaarden voor 'stabiele ziekte' en 'progressieve ziekte'); tijdschhorizon (1,2,3,5 en 10 jaar); disconteringsvoet; behandelkosten; aandeel van de patiënten wat best ondersteunende zorg krijgt na progressie op cabazitaxel/ mitoxantron; proportie patiënten dat G-CSF als primaire profylaxe ontvangt voor cabazitaxel/ mitoxantron. In een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) is de robuustheid van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) onderzocht. Hierin is de invloed van de volgende parameters op de ICER onderzocht: weibull overlevingscurven; lognormal overlevingscurven; utiliteitswaarden; aantal patiënten dat een bepaalde behandeling ontving; gezondheidszorgconsumptie; relatieve risico op neutropenie >graad 3 en febriële neutropenie; lichaamsoppervlakte.

4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

Behandeling met cabazitaxel resulteert in een gemiddelde overleving van 1,5 jaar versus gemiddeld 1,15 jaar voor mitoxantron. Behandeling met cabazitaxel levert dus ongeveer 18 weken (0,345 jaar) overlevingsvoordeel op.

Behandeling met cabazitaxel resulteert ook in een groter aantal van voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren ten opzichte van mitoxantron: 0,864 versus 0,665 (verschil 0,198). De patiënten brachten gemiddeld 23% en 22% van de totale overlevingsduur door in de progressievrije gezondheidstoestand bij respectievelijk cabazitaxel en mitoxantron.

De totale gemiddelde kosten per patiënt bedroegen €46.427,- voor cabazitaxel en €22.454,- voor mitoxantron. Het verschil in kosten wordt vooral veroorzaakt door de veel hogere kosten voor behandeling met cabazitaxel tijdens 'stabiele ziekte' (€25.408,- voor cabazitaxel en €5.490,- voor mitoxantron).

De kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar zijn €120.819,- voor behandeling met cabazitaxel ten opzichte van mitoxantron. De kosten voor een gewonnen levensjaar zijn €69.548,- voor cabazitaxel ten opzichte van mitoxantron.

Voor de uitkomsten per QALY gelden de volgende methodologische opmerkingen: 1) de definitie van ziekteprogressie in TROPIC was stringenter, nl. gebaseerd op toename van PSA en pijn, dan in

de meeste oncologische studies; 2) utiliteitswaarden voor mHRPC patiënten zijn niet beschikbaar, de gebruikte utiliteiten zijn de beste gegevens voor de t=0 analyse op dit moment.

Uit de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses blijkt dat de incrementele kosteneffectiviteitsratios met name gevoelig zijn voor de overlevingswinst van cabazitaxel, de kosten van cabazitaxel, de gekozen tijdshorizon en het aandeel patiënten dat BSC na cabazitaxel of mitoxantron behandeling ontvangt. De kosten per QALY waren daarnaast ook gevoelig voor de utiliteitswaarden van beide gezondheidstoestanden.

Uit de resultaten van de PSA blijkt dat de ICER redelijk robuust is. De spreiding in de uitkomsten betreffen vooral de effectiviteit (gewonnen levensjaren en QALYs).

De aanvrager zal de gevoelige parameters verder onderzoeken in het uitkomstenonderzoek – dat overigens een brede gegevensverzameling betreft conform de aanbevelingen in de ‘Leidraad voor uitkomstenonderzoek’¹⁸ (zie ook H5).

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor de behandeling met cabazitaxel bij mHRPC uitgewerkt in een t=0 model. Het t=0 model en de doelmatigheidsindicatie zijn inzichtelijk gepresenteerd. Punt van aandacht zijn de gebruikte utiliteitswaarden, deze zijn gebaseerd op literatuur voor patiënten met mHRPC, echter niet specifiek voor patiënten die eerder docetaxel ontvingen. Voor de t=4 indiening dient de aanvrager utiliteiten voor mHRPC patiënten te gebruiken.

5. Uitkomstenonderzoek

Gegevens over behandeling van gemetastaseerd hormoon refractair prostaatcarcinoom worden prospectief verzameld in de brede op de indicatie mHRPC gebaseerde patiëntregistratie. Deze registratie wordt op initiatief van het VUMC (Cancer Centrum Amsterdam) en het iMTA opgezet. In de hierin opgenomen ADOPT registratie worden gegevens verzameld van behandeling met cabazitaxel bij reeds met een docetaxel regimen behandelde mHRPC patiënten. De ADOPT registratie is een samenwerking tussen de fabrikant en het iMTA, waarbij het iMTA verantwoordelijk is voor het uitvoeren van het uitkomstenonderzoek. In de brede mHRPC patiëntregistratie wordt ook de dynamiek in het klinisch handelen vastgelegd.

5.1 *Patiëntenpopulatie*

In het uitkomstenonderzoek worden patiënten gevolgd met mHRPC na progressie op docetaxel gebaseerde chemotherapie. Het betreft een relatief homogene groep ernstig zieke patiënten. De patiënten in het TROPIC onderzoek zijn waarschijnlijk representatief voor de mHRPC patiënten die in het uitkomstenonderzoek gevolgd worden. Om een vergelijking mogelijk te maken zullen op ‘baseline’ dezelfde klinische gegevens als in TROPIC bij deze mHRPC patiënten verzameld worden in het uitkomstenonderzoek.

De CFH vraagt zich af of de patiënten uit het TROPIC onderzoek wel representatief zijn voor de mHRPC patiënten in het uitkomstenonderzoek cq. de dagelijkse klinische praktijk in Nederland. De gegevens uit het TROPIC onderzoek zijn namelijk gebaseerd op een fitte patiëntenpopulatie (ECOG PS waarden 0 en 1). Het is niet duidelijk welk effect cabazitaxel heeft bij patiënten in een slechtere gezondheidstoestand of met viscerale metastasen. Het is verder niet duidelijk uit de TROPIC studie of de mHRPC patiënten die responderen op behandeling met cabazitaxel, juist de patiënten zijn die niet goed op voorafgaande behandeling met docetaxel reageerden. Met andere woorden: zijn het juist de slechte responders op docetaxel die goed responderen op cabazitaxel, en hoe wordt dan een slechte responder op docetaxel gedefinieerd? De aanvrager geeft aan dat op basis van de TROPIC studie cabazitaxel effectiever is dan mitoxantron ongeacht de cumulatieve dosering van docetaxel, c.q. het aantal kuren docetaxel en tijd tot progressie sinds laatste toediening van docetaxel. Op basis van de TROPIC studie is cabazitaxel werkzaam bij zowel ‘goede’ als ‘slechte’ responders op docetaxel.

De CFH vindt het essentieel dat goed vastgelegd wordt bij welke mHRPC patiënten(sub)populatie cabazitaxel effectief is. De aanvrager zal hiertoe in het case report form de volgende gegevens vastleggen: ECOG status; aanwezigheid van viscerale metastasen; localisatie van metastasen; aantal docetaxel kuren; cumulatieve dosis docetaxel; reden van staken docetaxel behandeling; tijd

tot progressie. Dit faciliteert de evaluatie van effecten van cabazitaxel bij verschillende subgroepen, waaronder:

- Totale groep patiënten die cabazitaxel ontvangt;
- Subgroepen met verschillende cumulatieve doses docetaxel;
- Patiënten die behandeling met docetaxel staken om reden van ziekteprogressie versus andere redenen;
- Subgroepen van patiënten met verschillende tijdstippen van ziekteprogressie na docetaxel behandeling.

De brede patiëntregistratie zal in 20 centra worden uitgevoerd, waarbij uitsluitend patiënten met mHRPC worden geïnccludeerd. De inclusie start in januari 2012 en loopt in ieder geval tot december 2014. Patiënten worden gevolgd tot overlijden. Naar verwachting worden 75 patiënten per centrum geïnccludeerd, in totaal zullen dus 1500 patiënten gedurende 3 jaar worden gevolgd. Binnen deze brede mHRPC registratie worden in de ADOPT registratie specifiek mHRPC patiënten gevolgd na progressie op docetaxel.

Naar verwachting worden 800 patiënten behandeld met docetaxel (54% van alle mHRPC patiënten), waarvan 160 patiënten in aanmerking komt voor behandeling met cabazitaxel (20% ontvangt een tweede lijns chemo-behandeling). Voor deze inschatting gaat de aanvrager ervan uit dat alle patiënten cabazitaxel krijgen. In de praktijk is ook mitoxantron mogelijk, en zullen op termijn wellicht nieuwe middelen, zoals abiraterone, worden gegeven.

Het aantal patiënten dat een mitoxantron behandeling zal ontvangen is waarschijnlijk laag. De aanvrager geeft aan dat als in de praktijk te weinig patiënten mitoxantron ontvangen, deze gegevens worden aangevuld op basis van retrospectief statusonderzoek van een voldoende grote groep patiënten die in het verleden mitoxantron gebruikten.

5.2 Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de doelmatigheid van cabazitaxel in de praktijk zal worden vergeleken met mitoxantron, de gebruikelijke tweede lijns chemotherapie behandeling bij deze patiënten. In de brede mHRPC patiëntregistratie zullen alle behandelingen geregistreerd worden en van elk van deze behandelingen zullen prospectief dezelfde gegevens verzameld worden. Een vergelijking met de vergelijkende behandelingen, mitoxantron en eventueel andere nieuwe geneesmiddelen, is dus in principe goed mogelijk. De aanvrager geeft aan dat, zo nodig, ook retrospectieve gegevens op basis van statusonderzoek over mitoxantron gebruikt zullen worden.

5.3 Duur gegevensverzameling

Binnen de brede mHRPC patiëntregistratie en de ADOPT registratie zullen 3 jaar gegevens verzameld worden. Patiënten zullen minimaal 6 respectievelijk 12 maanden gevolgd worden; een groot deel van de patiënten zal in deze periode overleden zijn.

5.4 Gegevens uitkomstenonderzoek

Gegevens over behandeling met cabazitaxel worden prospectief verzameld binnen de brede op de indicatie mHRPC gebaseerde patiëntregistratie. Deze brede patiëntregistratie wordt op initiatief van het VUMC en het iMTA opgezet. Naar verwachting zullen hierin 20 ziekenhuizen participeren en zullen van ongeveer 1500 mannen met mHRPC gegevens over de behandeling verzameld worden. Binnen deze brede registratie zullen voor ongeveer 160 mHRPC patiënten die reeds een docetaxel bevattend schema hebben gehad gegevens voor cabazitaxel behandeling worden verzameld in de ADOPT registratie een samenwerking van de fabrikant en het iMTA.

De aanvrager heeft de studieopzet en de CRFs voor de brede mHRPC patiëntregistratie en de ADOPT registratie bijgesloten.

De aanvrager zal in een aanvulling op de ADOPT registratie in één of twee deelnemende ziekenhuizen bij een klein aantal mHRPC patiënten utiliteiten voor de gezondheidsstadia 'stabiele ziekte' en 'progressieve ziekte' en de disutiliteiten voor de belangrijkste bijwerkingen vaststellen middels EQ-5D.

Gegevens over de utiliteiten worden ook verkregen uit een studie naar kwaliteit van leven bij mHRPC patiënten die momenteel in de UK wordt uitgevoerd. Dit onderzoek betreft de kwaliteit van leven bij 300 mHRPC patiënten die op het punt staan met docetaxel behandeld te worden. Bij deze

patiënten wordt de kwaliteit van leven op 'baseline' en vervolgens elke 3 weken gemeten. Tevens wordt de ziekteprogressie gemeten. Uit deze studie komen utiliteitswaarden voor de gezondheidstoestanden 'stabiele ziekte' en 'progressieve ziekte' beschikbaar die gebruikt worden voor de t=4 indiening. Een beschrijving van de studieopzet ontbreekt.

De volgende gegevenssoorten worden middels CRF verzameld:

1. Patiëntkenmerken en klinische gegevens:

- Leeftijd patiënt;
- Behandelgeschiedenis voor prostaatkanker;
- Diagnose en stadiumtypering;
- Gebruikte procedures voor diagnose en behandeling;
- Co-medicatie;
- Bijwerkingen;
- Soort behandeling, behandelduur, gebruikte dosering en aantal kuren;
- Datum en reden voor stoppen/ aanpassen van de behandeling;
- Datum van overlijden.

2. Patiënt gerapporteerde uitkomsten – utiliteitswaarden

Middels EQ-5D worden utiliteiten voor de gezondheidsstadia stabiele ziekte en progressieve ziekte en disutiliteiten voor de belangrijkste bijwerkingen vastgesteld.

3. Zorgconsumptie en kostengegevens

- Algehele behandelkosten;
- Poliklinische en ziekenhuisbezoeken;
- Behandelprocedures;
- Niet-medische kosten.

Al deze gegevens worden prospectief in de mHRPC registratie en ADOPT registratie gemeten, voor zowel cabazitaxel als mitoxantron (en eventueel andere vergelijkende behandelingen) bij mHRPC patiënten die progressie vertonen na behandeling met docetaxel. Voor mitoxantron kan aanvullend retrospectief statusonderzoek nodig zijn (zie par. 5.1).

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

De incrementele kosteneffectiviteit (IKER en IKUR) van cabazitaxel zal volgens het t=0 model worden berekend. Zo nodig zullen adaptaties in het t=0 model doorgevoerd worden, welke dat mogelijk zijn is niet beschreven.

Relevante invoergegevens vanuit het uitkomstenonderzoek betreffen: effecten op overleving; zorgconsumptiegegevens; en utiliteitswaarden uit de aanvulling op de ADOPT registratie en het Engelse kwaliteit van leven onderzoek.

De analyse zal worden doorgerekend voor de vergelijking cabazitaxel versus mitoxantron vanuit het maatschappelijk perspectief. De effectiviteit zal worden uitgedrukt in gewonnen levensjaren en QALYs. Voor de kosten zullen de volgende kostencategorieën worden meegenomen: directe medische kosten; direct niet-medische kosten en indirect niet-medische kosten.

5.6. Doeltreffende toepassing van cabazitaxel in de dagelijkse praktijk

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van cabazitaxel in Nederland zullen uit de ADOPT registratie en de brede mHRPC patiëntregistratie verkregen worden. Naar verwachting zullen van 160 patiënten gegevens verzameld worden (zie 5.1 en 5.4).

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek en het voorgestelde T=4 model ten behoeve van vaststellen van de doelmatigheid goed heeft uitgewerkt. De CFH vindt het cruciaal dat in het uitkomstenonderzoek het volgende wordt onderzocht: 1) bij welke mHRPC patiënten(sub)populatie cabazitaxel effectief is (zie paragraaf 5.1); 2) de utiliteiten voor de gezondheidstadia in het model en de disutiliteiten van bijwerkingen van behandeling bij Nederlandse mHRPC patiënten. De CFH kan zich verder goed vinden in de voorgestelde aanpak van het uitkomstenonderzoek, een brede gegevensverzameling, conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek' ¹⁸.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager verwacht dat het uitkomstenonderzoek binnen de mHRPC patiëntregistratie goed uitvoerbaar is. De aanvrager stelt dat op basis van de gevoeligheidsanalyses in ieder geval gegevens verzameld zullen worden voor 1) de overlevingswinst van cabazitaxel, 2) de kosten van cabazitaxel, 3) het aandeel patiënten dat BSC na cabazitaxel of mitoxantron behandeling ontvangt, en 4) de utiliteitswaarden van beide gezondheidstoestanden.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek goed uitvoerbaar is.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Financiering en samenwerking van verschillende partijen om de patiëntregistratie te starten
- Deelname van voldoende behandelcentra en de nauwgezetheid van dataverzameling binnen deze centra
- Representativiteit van de gegevens uit de 20 ziekenhuizen
- Overlevingsduur van de patiënten in de praktijk
- Selectiebias bij de keuze van de behandeling
- Confounding
- Informatiebias
- Dynamiek in klinisch handelen

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op de mHRPC patiëntregistratie. Momenteel lopen twee fase I/II studies met cabazitaxel in combinatie met cisplatine of gemcitabine bij patiënten met solide tumoren. Het is onduidelijk of deze gegevens bruikbaar zijn voor de t=4 beoordeling.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de brede mHRPC patiëntregistratie en de ADOPT registratie bruikbaar zijn voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing en voor het vaststellen van de doelmatigheid.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor cabazitaxel voldoende is uitgewerkt.

De doelmatigheidsindicatie is uitgewerkt middels een t=0 model. Het uitkomstenonderzoek middels de mHRPC patiëntregistratie levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing en de doelmatigheid van cabazitaxel.

In het t=4 model moeten de modelaannames beschreven en onderbouwd worden.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 september 2011.

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. Hakkaart-van Royen L, Tan S.S., Bouwmans C.A.M. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg, geactualiseerde versie December 2010. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. NICE technology appraisal guidance. Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer no.101 2009.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Lancet. (2010);376(9747):1147-54. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial.
6. CBO Richtlijn Prostaatacarcinoom: diagnostiek en behandeling (2007).
<http://www.oncoline.nl/prostaatacarcinoom>.
7. KP cabazitaxel
8. Sullivan PW et al. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Qual Life Res. (2007);16(4):571-575.
9. Nafees B et al. Health State utilities for non-small cell lung cancer. Health Quality Life Outcomes (2008);6,84.
10. Lloyd A et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer (2006);95(6):683-690.
11. Doyle S et al. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer (2008);62(3):374-380.
12. Lloyd A et al. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. Value Health (2008);11(7):1178-1185.
13. Gould MK et al. Low-molecular-weight-heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med (1999);130(10):789-799.
14. Treasure T et al. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. National Clinical Guideline Centre - acute and chronic conditions at the Royal College of London, London (2009).
15. Lewis G et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in the United Kingdom. J Int Med Res (2010);38(1):9-21.
16. Z-index februari 2011. <http://www.z-index.nl/g-standaard>
17. NZa tarieflijst instellingen. <http://ctg.bit-ic.nl/Nzatarieven/top.do>.
18. Leidraad voor uitkomstenonderzoek. December 2008, Diemen, College voor zorgverzekeringen.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: cabazitaxel (Jevtana®)

Aanvraag: BDG

Besproken op: 27 juni 2011 en 26 september 2011

27 juni 2011

Agendapunt 12

cabazitaxel (Jevtana®);BDG) CFH 172/10

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van cabazitaxel voor gemetastaseerd hormoonrefractair prostaatacarcinoom (HRPC). Na ontstaan van dit refractair beeld heeft docetaxel, dat eveneens een taxaan is, een bewezen levensverlengend effect. Er is één trial gedaan met als vergelijkende behandeling mitoxantron. Hieruit blijkt dat cabazitaxel ten opzichte van mitoxantron de algehele overlevingsduur met ruim 2 maanden verlengt ten opzichte van mitoxantron en evenveel pijnreductie geeft. Er zijn echter ten opzichte van mitoxantron meer en ernstige bijwerkingen gerapporteerd die tot dosisreductie of staken van de behandeling hebben geleid.

FT-rapport

De Commissie mist informatie in het registratie-onderzoek 'TROPIC' over de effectiviteit van cabazitaxel bij patiënten die direct of zeer snel tumorprogressie hadden ondanks behandeling met docetaxel, bij patiënten met uitgebreide viscerale tumormassa of viscerale metastasen en bij patiënten die een (zeer) slechte algemene conditie hadden. In het onderzoek hadden immers 92% van de patiënten bij aanvang een ECOG PS van 0 of 1 zodat het effect bij de groep die er slechter aan toe was onduidelijk is.

Deze aspecten zullen bij de fabrikant en de beroepsgroep nagevraagd worden (actiepunt 8). Daarnaast zal worden nagevraagd of de conclusies (meerwaarde ten opzichte van mitoxantron) ook mogen worden uitgebreid naar groepen die momenteel een andere (palliatieve) behandeling dan mitoxantron krijgen. De Commissie stelt voor om een restrictie aan te geven in overeenstemming met de performance status van de patiënten die geïncludeerd waren in het onderzoek. De Commissie zou het oordeel 'meerwaarde' nog kunnen wijzigen in 'gelijke waarde' naar gelang de hogere kans op overlijden door behandeling met cabazitaxel wordt gewogen ten opzichte van het overlevingsvoordeel. Daarnaast wordt voorgesteld om bij het CFH-advies aan te geven dat gemeten is bij patiënten met een relatief goede conditie en om de laatste zin te verwijderen over mitoxantron. Tevens zal de fabrikant een vraag krijgen over het effect van de duur en de intensiteit van voorbehandeling met docetaxel op de vervolgbehandeling met cabazitaxel.

KCR

Bij de berekening is uitgegaan van de patiëntenpopulatie die anders met mitoxantron behandeld zouden worden. Het aantal patiënten van 216 lijkt de Commissie erg weinig. Hierover zullen veldpartijen geraadpleegd worden.

Vraagstelling doelmatigheidstoets

Er is onduidelijkheid over het aantal patiënten in de vergelijkende arm, met name uitgegaan van mitoxantron. Utiliteiten zouden gebaseerd worden op een Engelse studie. De Commissie heeft hier bezwaar tegen omdat dat een andere situatie betreft een andere vergelijkende behandeling. De Commissie adviseert om informatie over patiënten die niet reageerden op docetaxel en/of die een slechte performance status hadden, meer naar voren te laten komen.

Besluit

De Commissie stelt voor om de conform de discussie aangepaste rapporten uit te sturen naar de veldpartijen. De Commissie overweegt in concept een therapeutische meerwaarde en wacht de reacties uit het veld af.

26 september 2011

Agendapunt 6

cabazitaxel (Jevtana®;BDG) CFH 175/4

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van cabazitaxel voor gemetastaseerd hormoonrefractair prostaatcarcinoom. De reacties van geraadpleegde veldpartijen zijn ontvangen en verwerkt in de rapporten.

Discussie

In het FT-rapport zal in de samenvatting worden toegevoegd dat mitoxantron een weinig toegepaste behandeling is na falen van behandeling met docetaxel. In het gedeelte over symptomen wordt geen referentie vermeld bij de toegevoegde zin over symptomen door metastasen. De Commissie betwijfelt of dit correct is en stelt voor om de referentie te vermelden of om de zin te verwijderen. De Commissie stelt voor om referentie 4 uit het hele rapport te verwijderen, omdat deze niet uit een 'peer-reviewed' bron afkomstig is. De Commissie stelt voor om zowel in het FT-rapport als in het CFH-advies de ECOG Performance Status 0 of 1 te noemen bij conditie. De Commissie merkt ten aanzien van het CFH-advies op dat sprake is van 'bewaken van overgevoeligheidsreacties' in plaats van anticiperen hierop. Tenslotte wordt geadviseerd om de laatste zin van het advies te verwijderen. In de brief aan de fabrikant wordt voorgesteld om ook de ECOG Performance Status te noemen na de opmerking 'waren er relatief goed aan toe'.

In de literatuurlijst van het doelmatigheidsonderzoek zullen de referenties 8, 9 en 18 vervangen worden door een betere referentie.

Er zijn geen opmerkingen over de KCR.

Besluit

De Commissie besluit dat cabazitaxel een therapeutische meerwaarde heeft bij de behandeling van fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel, ten opzichte van mitoxantron.