

VOORBLAD
Datum: Juni 2024

Indicatieaanvraag/studie: Gepegyleerd liposomaal doxorubicine bij klassiek/endemisch Kaposisarcoom (niet HIV geassocieerd)

	Ja/Nee	Toelichting
EMA-goedkeuring voor andere indicatie?	Ja	AIDS-gerelateerd Kaposi 1L of 2L 2L ovarium mBC bij hartaandoeningen
Patentduur <2 jaar of reeds verlopen?	Verlopen	
Er loopt voor deze specifieke indicatie geen prospectieve studie. (https://clinicaltrials.gov/ct2/search)	Nee	
Zijn er data uit peer-reviewed publicaties?		Kreuter et al Cancer Investigation 2005
Is er een unmet need aanwezig?	Ja	
Is er een biologische rationale?	Ja	
Indicatie tekst FarmaTEC	Voor de behandeling van het met AIDS geassocieerde Kaposi-sarcoom (KS) bij patiënten met een lage CD4-telling (< 200 CD4-lymfocyten/mm³) en een uitgebreide mucocutane of viscerale ziekte. Kan worden gebruikt als systemische eerstelijns chemotherapie, of als tweedelijns chemotherapie bij AIDS-KS-patiënten bij wie de ziekte al gevorderd is ondanks, of bij patiënten die intolerant geworden zijn voor, de eerder toegepaste systemische combinatiechemotherapie met tenminste twee van de volgende stoffen: een vinca-alkaloïde, bleomycine en standaard doxorubicine (of een ander anthracycline).	

VOORBLAD

Datum: Juni 2024

Beoordeling door CieOOM mogelijk: nee, alleen retrospectieve data

Beoordeling voorleggen aan CieBOM: nee

Is er volgens CieOOM een gerandomiseerde studie mogelijk: nee (zeldzaamheid van aandoening)

Waar hoort beoordeling thuis:

- Lijn-/indicatieverschuiving

Huidige standaard: radiotherapie/lokale behandeling, paclitaxel, off-label gepegyleerd liposomaal doxorubicine

Huidige indicatietekst: Voor de behandeling van het met AIDS geassocieerde Kaposi-sarcoom (KS) bij patiënten met een lage CD4-telling (< 200 CD4-lymfocyten/mm³) en een uitgebreide mucocutane of viscerale ziekte. Kan worden gebruikt als systemische eerstelijnschemotherapie, of als tweedelijnschemotherapie bij AIDS-KS-patiënten bij wie de ziekte al gevorderd is ondanks, of bij patiënten die intolerant geworden zijn voor, de eerder toegepaste systemische combinatiechemotherapie met tenminste twee van de volgende stoffen: een vinca-alkaloïde, bleomycine en standaard doxorubicine (of een ander anthracycline).

Einddatum patent: al geweest

Lijn-/indicatieverschuiving

Tumortype, behandelijn en argumenten voor lijn-/indicatieverschuiving				
Gepegyleerd liposomaal doxorubicine bij klassiek/endemisch (niet HIV geassocieerd) Kaposi sarcoom (CKS)				
Medicament/middelen				
Gepegyleerd liposomaal doxorubicine				
Indicatie (EMA) en huidige indicatietekst (op Farmatec)				
Zie eerder				
Korte bespreking van de studie(s)				
Achtergrond pathogenese Kaposi Sarcoma Er is sprake van 3 subtypen KS; classic/endemic, epidemic HIV associated en iatrogenic. In sommige papers worden de classic en de endemic los geklassificeerd. Er is eigenlijk altijd sprake van HHV8 infectie in deze patiënten. Primair is de behandeling lokaal, maar bij systemische ziekte of uitgebreid locoregionaal op de extremiteiten (zoals vaak bij CKS) is systemische therapie aangewezen. Aanvankelijk is dat aanpassen mTOR remmers (bij post transplantatie Kaposi) of betere antiretrovirale therapie. Bij toch activiteit is behandeling van keuze dan PLD (liposomaal doxorubicine) of paclitaxel.(1) Klassiek KS De incidentie van CKS is hoger in mediterrane landen vergeleken met noordelijke landen en werd geschat op 0,014 per 100.000 persoonsjaren in Groot-Brittannië tussen 1971 en 1980 en op een gestandaardiseerde incidentie van 1,58/100.000 inwoners per jaar op Sardinië tussen 1977 en 1991 (2). Vooral mannen zijn aangedaan en vanwege de directe relatie met HHV8, komt CKS meer voor in gebieden met hoge HHV8 prevalentie zoals mediterrane gebieden. Andere risicofactoren zijn en dan vooral MSM, leeftijd, contact met silicium rijke vulkanische grond en bloedzuigende insecten. Er is geen verhoogd risico bekend voor secundaire maligniteiten. Vanwege het meestal indolente beloop lijkt CKS geen invloed te hebben op overleving. Een onderzoek naar CKS uit kankerregistraties uit de Italiaanse bevolking (n=204) toonde een 5 en 10 jaars overleving van respectievelijk 69% en 46%, met een mediane overleving van 9,4 jaar, vergelijkbaar met de algemene bevolking van hetzelfde geslacht en leeftijd.				
Type of KS	Cutaneous involvement	Mucosal involvement	Visceral involvement	Lymph node involvement
Classic/endemic KS	Indolent, predominance on extremities	≤5%	<10%	<10%
AIDS-associated KS	More widespread and extensive [89]	30–40%	20–40%	25%
Post-transplant KS	More widespread and extensive [3091]	20%	20–50%	20–40%

Pathogenese

Er is geen duidelijke oorzakelijke component anders dan HHV8 voor het ontstaan van CKS. Er is geen relatie van CKS met immuunsuppressie, terwijl dit bij posttransplantatie en AIDS geassocieerde KS wel het geval is.

KS ontstaat uit endotheelcellen. Eenmaal geïnfecteerd verliezen endotheelcellen de typische cobblestone morfologie en nemen ze het karakteristieke spoelcelfenotype aan. KS is ook niet monoklonaal maar vaak oligo- of polyklonaal (3). Hierbij wordt in de literatuur geen onderscheid gemaakt tussen CKS en AIDS-geassocieerd KS.

Er is weinig bekend over de host-factors die de reactie op HHV8 infectie en het ontstaan van CKS beïnvloeden.

Bespreking literatuur CKS

Kreuter et al Cancer Investigation 2005

Retrospectieve studie N=18 CKS

Beschrijvende vergelijking gepegyleerd liposomaal doxorubicine (N= 12; 'respons' bij 11/12) en interferon (N=8; respons 1/8)

Auteurs geven de voorkeur aan gepegyleerd liposomaal doxorubicine vanwege toedieningschema en bijwerkingen profiel

Di Lorenzo J Invest Dermatology 2008

Lange 'letter to the editor met 'international multicenter retrospective analysis': Beschrijving effectiviteit gepegyleerd liposomaal doxorubicine bij CKS; N= 55, 1L behandeling
ORR 71 %

Effectiviteit

Primair eindpunt		
Responskans (ORR)/responsduur (DoR)		
ORR-ondergrens (95% CI van mediaan); DoR >40%/>4mnd; >30%/>8mnd; >20%/>12mnd		
Progressievrije overleving (PFS)		
Overleving (OS)		
Andere eindpunten		

Bijwerkingen (totaal / gerelateerd aan de behandeling)

Lethaal	%	
Acuut, ernstig (graad 3-4)	%	
Staken van de behandeling i.v.m. bijwerkingen	%	

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven analyse		
-----------------------------	--	--

Beperkingen van de studie
De ziektebeelden AIDS-geassocieerd Kaposi en CKS (en dan heb je ook nog post-transplantatie Kaposi) lijken op elkaar maar zijn klinisch op sommige kenmerken verschillend. Voor AIDS-geassocieerd Kaposi is de effectiviteit van gepegyleerd liposomaal doxorubicine in ruim voldoende mate aangetoond. Beide vormen van KS zijn chemo-sensitief, dus is het aannemelijk dat gepegyleerd liposomaal doxorubicine een vergelijkbare effectiviteit zou kunnen hebben bij CKS. Gezien de (extreem) lage incidentie van CKS is het onwaarschijnlijk dat studies specifiek voor deze indicatie zullen worden verricht.
Referentie(s)
1. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC) Lebbe et al. European Journal of Cancer, 2019-06-01, Volume 114, Pages 117-127 2. Kaposi's sarcoma in England and Wales before the AIDS epidemic. Grulich A.E., Beral V., Sverdlow A.J. Br J Cancer 1992; 66: pp. 1135-1137. 3. The role of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi sarcoma Gramolelli et al J Pathol. 2015 Jan;235(2):368-80 Kreuter et al Cancer Investigation 2005 Di Lorenzo J Invest Dermatology 2008
Discussie / advies / wanneer herbeoordelen
Er is geen rationale waarom AIDS related KS anders op systemische behandeling zou reageren CKS. Er is zeer beperkte data voorhanden voor de groep CKS. Op basis van tumorbiologie is het echter aannemelijk dat de effectiviteit van liposomaal doxorubicine bij AIDS geassocieerd KS vergelijkbaar zal zijn die bij CKS. Daarom formuleert cieOOM een positief advies voor off-label vergoeding.
Datum besproken vergadering
18-juni-2024 – 4-december 2024