

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en
Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
10 juli 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2699850

Datum
28 september 2006

Ons kenmerk
PAK/26085043

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/21: mitotaan (Lysodren®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 10 juli 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot mitotaan (Lysodren®) tabletten 500 mg. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/21.

Mitotaan is bestemd voor de behandeling van gevorderd (niet resectabel, metastatisch of recidief) bijnierschorscarcinoom. Het is een weesgeneesmiddel dat is geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden. Tot nu toe is er geen geregistreerd geneesmiddel beschikbaar voor de behandeling van bijnierschorscarcinoom. Mitotaan is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Aan de fabrikant is vrijstelling verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek.

Naar het oordeel van de CFH hebben beperkte gegevens laten zien dat in individuele gevallen het gebruik van mitotaan bij gevorderd bijnierschorscarcinoom als palliatieve behandeling een therapeutische meerwaarde heeft.

De kosten van mitotaan ten laste van het farmaciebudget bedragen bij opname naar schatting € 250.000,- per jaar. Aangezien het middel reeds jaren in ons land wordt toegepast en door zorgverzekeraars wordt vergoed, is het waarschijnlijk dat opname in de Regeling zorgverzekering nagenoeg neutraal zal zijn.

Concluderend adviseert het CVZ u om mitotaan op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

Rapport

CFH-rapport 06/21

mitotaan (Lysodren®)

Op 28 september 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

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

Volgnummer

26068015

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

<i>pag.</i>	
2	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. mitotaan (Lysodren®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.5. Conclusie therapeutische waarde
3	2.a.6. Kostenconsequentieraming
4	2.a.7. Conclusie kostenconsequentieraming
4	2.a.8. Onderbouwing doelmatigheid
4	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 juli 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Lysodren®
3. Kostenconsequentieraming Lysodren®

1. Inleiding

In de brief van 10 juli 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Lysodren®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. mitotaan (Lysodren®)

Samenstelling

Mitotaan tablet 500 mg.

Geregistreerde indicatie

Gevorderd (niet resectabel, metastatisch of recidief) bijnierschorscarcinoom.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Mitotaan betreft een weesgeneesmiddel dat is geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden. De fabrikant stelt opname op bijlage 1B voor.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Tot op heden is er geen geregistreerd geneesmiddel beschikbaar voor de indicatie bijnierschorscarcinoom. Voorafgaand aan de Europese registratie werd Lysodren door de zorgverzekeraars vergoed op basis van een bijzondere machtiging voor het gebruik van een niet-geregistreerd geneesmiddel.

2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Mitotaan is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd voor de indicatie bijnierschorscarcinoom. Dit geneesmiddel is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Beoordeling op onderlinge vervangbaarheid met een andere in het GVS opgenomen geneesmiddel is dus niet mogelijk.

Voor opname op bijlage 1B is beoordeling over de therapeutische waarde en doelmatigheid van belang. Voor de beoordeling van de doelmatigheid wordt een farmacoeconomisch rapport opgesteld. De fabrikant is door de minister echter vrijgesteld van opstelling van een farmacoeconomisch onderzoek.

2.a.4. Therapeutische waardebeoordeling

Zoals blijkt uit het farmacotherapeutisch rapport is een

bijnierschorscarcinoom een zeer zeldzame aandoening. Er wordt onderscheid gemaakt in functionerende en niet-functionerende bijnierschorscarcinomen. In opzet curatieve chirurgische resectie is de enig potentieel curatieve therapie voor gelokaliseerde tumoren. Van adjuvante chemotherapie is onvoldoende resultaat beschreven. Bij lokale recidief tumorgroei kan reoperatie worden overwogen ter palliatie. Hiermee kan verlichting van de symptomen van lokale tumoruitbreiding worden bereikt, alsmede beperking van de endocriene activiteit.

Bij palliatieve systemische chemotherapie wordt meestal gekozen voor monotherapie met mitotaan. De invloed op niet-functioneel carcinoom van de bijnierschors is niet vastgesteld voor mitotaan.

Vóór toediening van mitotaan dient alle mogelijke tumorweefsel operatief te worden verwijderd, om de kans op infarct en bloeding in de tumor als gevolg van een snel cytotoxisch effect van mitotaan te beperken. Een tumorrespons van 20-35% is in retrospectief onderzoek beschreven, alsmede incidenteel langdurige overleving. De effectiviteit, uitgedrukt in overlevingswinst, is echter niet in adequaat onderzoek aangetoond.

De meest voorkomende bijwerkingen betreffen klachten van het maagdarmkanaal zoals anorexia, misselijkheid, braken, soms diarree, alsmede bij ca. 40% neurologische reacties (depressie, duizeligheid/vertigo). Ernstige neurologische klachten staan waarschijnlijk in verband met de cumulatieve blootstelling aan mitotaan en treden vaker op bij plasmaniveau's van mitotaan van 20 mg/l of hoger. Bij hoge dosering en na langdurig gebruik kan beschadiging van de hersenfunctie optreden.

Vanwege de adrenolytische activiteit en de werking op het cortisolmetabolisme, induceert de behandeling met mitotaan een toestand van functionele bijnierinsufficiëntie, hetgeen gebruik van hormoonsupplementen noodzakelijk maakt. Mitotaan kan oraal worden toegediend in twee tot drie doses per dag. Er dient te worden begonnen met een hoge aanvangsdosis (2-3g) gedurende twee maanden gevolgd door een lagere onderhoudsbehandeling (1-2g). Bloedspiegel monitoring wordt aanbevolen waarbij gestreefd dient te worden naar een plasmaspiegel van 14-20 mg/l. Dit niveau wordt na ca. 3 tot 5 maanden bereikt.

2.a.5. Conclusie therapeutische waarde

Beperkte gegevens hebben laten zien dat in individuele gevallen het gebruik van mitotaan bij gevorderd bijnierschorscarcinoom als palliatieve behandeling een therapeutische meerwaarde heeft.

2.a.6. Kostenconsequentieraming

Naar schatting zullen per jaar in Nederland ca. 25 patiënten met mitotaan behandeld worden. Wanneer al deze patiënten gedurende het gehele jaar met gemiddeld 2 mg per dag behandeld worden, bedragen de kosten ten laste van het

farmacie budget ca. € 250.000,00. Hierbij dient te worden aangemerkt dat 100% therapietrouw niet waarschijnlijk is. De gemiddelde kosten per patiënt zijn dan ook een ruime schatting en zullen in de praktijk waarschijnlijk iets lager uitvallen. Aangezien mitotaan reeds jaren in Nederland wordt toegepast en door zorgverzekeraars wordt vergoed, is het waarschijnlijk dat opname van mitotaan in het GVS nagenoeg kostenneutraal zal zijn.

2.a.7. Conclusie kostenconsequentieraming

De kosten ten laste van het farmaciebudget bedragen ca. € 250.000,00 per jaar bij opname van mitotaan. Aangezien mitotaan reeds jaren in Nederland wordt toegepast en door zorgverzekeraars wordt vergoed, is het waarschijnlijk dat opname van mitotaan in het GVS nagenoeg kostenneutraal zal zijn.

2.a.8. Onderbouwing doelmatigheid

Aan de fabrikant is vrijstelling verleent voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek.

3. Conclusie

Mitotaan is het eerste geregistreerde geneesmiddel dat beschikbaar is voor het zeldzaam voorkomende bijnierschorscarcinoom. Het middel komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1 A omdat het niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel. Bij opname in het GVS dient mitotaan te worden geplaatst op bijlage 1B. Er is sprake van een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS zal waarschijnlijk kostenneutraal zijn, aangezien mitotaan reeds jaren in Nederland wordt toegepast en door zorgverzekeraars wordt vergoed.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport mitotaan (Lysodren®) bij de indicatie bijnierschorscarcinoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het weesgeneesmiddel mitotaan (Lysodren®) tabletten. Er is geen specifieke vergelijkbare behandeling of standaardbehandeling aan te wijzen waartegen mitotaan kan worden afgezet. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Beschikbare klinische informatie van mitotaan is hoofdzakelijk afkomstig uit gepubliceerde retrospectieve gegevens van patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd bijnierschorscarcinoom. Grote prospectieve studies zijn gezien de zeldzaamheid van de ziekte niet te verwachten.

In termen van totale of gedeeltelijke tumor- en/of metastaseregressie hebben een aantal studies een bepaalde mate van verbetering en soms incidentele langdurige remissies aangetoond met mitotaan. In meerdere studies ontbreken echter de objectieve criteria voor het evalueren van de tumorrespons of worden ze niet vermeld. Mitotaan is in deze onderzoeken bovendien tijdens verschillende stadia van de ziekte ingezet (adjuvant, bij recidieven, bij gemetastaseerd/lokaal uitgebreid carcinoom). Dit maakt dat alleen kwalitatieve conclusies over de werkzaamheid en effectiviteit van mitotaan bij bijnierschorscarcinoom kunnen worden getrokken. Opgemerkt kan worden dat mitotaan met name bij functionele bijnierschorscarcinomen door de onderdrukking van de bijnier een verbetering kan geven van de symptomen die samenhangen met de excessieve steroïdproductie (bv syndroom van Cushing). De effectiviteit van mitotaan, uitgedrukt in overlevingswinst, is niet aangetoond. Frequente bijwerkingen zijn maag-darmklachten en neurologische symptomen (depressie, duizeligheid/vertigo).

Mitotaan kan oraal worden toegediend in twee tot drie doses per dag, bij voorkeur tijdens de maaltijd. Er dient te worden begonnen met een hoge aanvangsdosis (2-3g) gedurende twee maanden gevolgd door een lagere onderhoudsbehandeling (1-2g). Bloedspiegel monitoring wordt aanbevolen waarbij gestreefd dient te worden naar een plasmaspiegel van 14-20 mg/l. Dit niveau wordt na ca. 3 tot 5 maanden bereikt.

Eindconclusie therapeutische waarde

Beperkte gegevens hebben laten zien dat in individuele gevallen het gebruik van mitotaan bij gevorderd bijnierschorscarcinoom als palliatieve behandeling een therapeutische meerwaarde heeft.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Lysodren®
Samenstelling	Mitotaan. Tablet 500 mg.
Geregistreerde indicatie	Gevorderd (niet resectabel, metastatisch of recidief) bijnierschorscarcinoom.
Dosering	Begindosering: 2-3 g per dag tijdens de maaltijd, in 2-3 doses. Zo nodig na 2 maanden behandeling (cumulatieve dosis van 200g) of bij toxiciteit te verlagen tot 1-2 g per dag.
Werkingsmechanisme	Werkt cytotoxisch op de bijnierschors. De werking van de bijnierschors wordt onderdrukt en het metabolisme van de steroïden wordt geremd. De therapeutisch plasmaspiegel ligt tussen 14 en 20 mg/l.
Bijzonderheden	Lysodren is op 12 juni 2002 aangewezen als weesgeneesmiddel. Voorafgaand aan de Europese registratie werd Lysodren door de verzekeraars vergoed op basis van een bijzondere machtiging

	<p>voor het gebruik van een niet-geregistreerd geneesmiddel.</p> <p>De invloed op niet-functioneel carcinoom van de bijnierschors is niet vastgesteld (1b tekst)</p>
--	--

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Bijnierschorscarcinomen zijn zeldzaam voorkomende tumoren met een slechte prognose. Het komt meestal voor bij kinderen onder de 5 jaar en volwassenen tussen de 40 en 60 jaar. Een bijnierschorscarcinoom heeft een zeer lage incidentie van 1-2 gevallen per 1 miljoen inwoners en betreft 0,02% van alle maligniteiten. Ongeveer 60% van de patiënten heeft een functionele tumor, waarbij de symptomen van een verhoogde bijnierschors hormoonproductie op de voorgrond staan. Functionele bijnierschorscarcinomen produceren in 30% van de gevallen een overmaat aan glucocorticoïden (cortisol). De snelle ontwikkeling van het syndroom van Cushing, soms gepaard gaande met virilisatie of feminisatie door een overproductie van geslachtshormonen is vrij karakteristiek. Veel zeldzamer produceren deze tumoren alleen aldosteron, waardoor het syndroom van Conn optreedt, waarbij polyurie, polydipsie, spierzwakte, hypertensie en hypokaliëmie kunnen optreden. Patiënten met een niet-functioneel carcinoom presenteren zich in het algemeen met vage buikklachten of druk als gevolg van de massawerking van de grote tumor of door ingroei in lokale structuren. Daarnaast kan gewichtsverlies, malaise, hematurie, varicocele en dyspneu optreden.

Bijnierschorscarcinomen worden ingedeeld in vier stadia: lokale ziekte (stadium I en II), regionale ziekte (stadium III) en gevorderde ziekte (stadium IV). De meeste tumoren (68%) werden pas in een laat stadium gediagnosticeerd (stadium III-IV), wanneer curatieve resectie niet meer mogelijk is.¹ De mediane overleving van patiënten met een niet reseceerbare tumor is 3 tot 9 maanden, na complete resectie 13 tot 28 maanden.²

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

In opzet curatieve chirurgische resectie is de enige curatieve therapie voor gelokaliseerde tumoren. Van adjuvante chemotherapie is onvoldoende resultaat beschreven. Bij lokale recidief tumorgroei kan heroperatie worden overwogen als een palliatieve behandeling. Hiermee kan verlichting van de symptomen van lokale tumoruitbreiding worden bereikt, alsmede beperking van de endocriene activiteit. Bij hoge cortisolspiegels dienen patiënten pre- en postoperatief met glucocorticoïden te worden behandeld. Indien een feochromocytoom niet is uitgesloten, dient minstens twee weken preoperatief te worden behandeld met middelen die een α en β blokkade geven.

Bij palliatieve systemische chemotherapie wordt meestal gekozen voor monotherapie met mitotaan. Vóór toediening van mitotaan dient alle tumorweefsel operatief te worden verwijderd, om de kans op infarct en bloeding in de tumor als gevolg van een snel cytotoxisch effect te beperken (1b-tekst). Gemiddelde responspercentages van 20 tot 35 ten aanzien van afname van tumorgrootte zijn beschreven, met in individuele gevallen een toename van de mediane overleving tot 50 maanden. Andere chemotherapeutica die worden toegepast (in mono-/combinatietherapie) zijn doxorubicine, cisplatine en etoposide, al dan niet in combinatie met mitotaan. Deze middelen zijn overigens niet officieel geregistreerd voor toepassing bij bijnierschorscarcinoom en de ervaring met deze middelen is beperkt. Radiotherapie is alleen geïndiceerd ter palliatie van botmetastasen.³

Er is geen specifieke vergelijkbare behandeling of standaardbehandeling aan te wijzen waartegen mitotaan kan worden afgezet.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line,

Embase en Cochrane op 3 juli 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: mitotane, adrenal, carcinoma, therapy. Op basis van deze search zijn de artikelen van Wooten et al (1993) en Baudin et al (2001) toegevoegd.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De werkzaamheid wordt beoordeeld op afname van de symptomen en de tumorrespons. De effectiviteit wordt beoordeeld op toename van de overleving.

Behandelresultaten met mitotaan

In dit rapport wordt voor de beoordeling een overzicht gegeven van de onderzoeken die sinds 1990 zijn gepubliceerd met mitotaan en waarin meer dan 50 patiënten zijn geïncludeerd (EPAR mitotaan). Het gaat hierbij om een retrospectieve beschrijving van de resultaten van behandeling van patiënten met bijnierschorscarcinoom, waaronder die met mitotaan. Daarnaast is in de tabel het onderzoek van Baudin et al opgenomen, waarin de dosiseffect relatie van mitotaan is onderzocht.

Tevens wordt het review artikel van Wooten et al aangehaald waarin een overzicht wordt gegeven van 1891 patiënten met bijnierschorscarcinoom die zijn beschreven in de Engelse literatuur tussen 1952-1992.⁴

Tabel 1. Retrospectieve onderzoeken met mitotaan

Studie, duur	Met mitotaan behandelde patiënten	N	<Uitkomst>
Haak HR⁵ (tussen '59-'92 in Nederland)	62 patiënten werden behandeld met mitotaan na de chirurgische resectie van zoveel mogelijk tumorweefsel. Beginndosis: 4-8 g mitotaan (Lysodren)/dag in 4 doses	96	Als adjuvante behandeling na in opzet curatieve chirurgie: geen effect op de overleving. Een objectieve tumorrespons (vlg WHO-criteria) werd gevonden bij 15 van de 27 evalueerbare patiënten met een plasmaspiegel van mitotaan >14 mg/l (behandeling primaire tumor + recidieven). Bij uitgebreid of gemetastaseerd carcinoom: positief effect op overleving indien plasmaspiegel >14 mg/l (p<0,001).
Luton JP⁶ (tussen '63-'87 in Frankrijk)	59 van de 80 patiënten die chirurgie ondergingen ontvingen een beginndosis van 10 g mitotaan (capsule) /dag (4-16 g/d), Onderhoudsdosis: 7 g/d (3-20 g/d). Behandelingsduur gem. 10,5 maanden.	105	Bij ca.14% (8 van de 59) trad een partiële tumorrespons op. Bij 75% trad controle van de hormonale hypersecretie op. Geen significant effect op de overleving.
Pommier RF⁷ (tussen '80-'90 in USA)	29 patiënten met gemetastaseerd/niet reseceerbaar carcinoom ontvingen mitotaan (Lysodren).	73	Partiële respons bij 24%.
Kasperlik-Zaluska AA⁸ (tussen '66-'99 in Polen)	59 patiënten ontvingen mitotaan (plasmaspiegel 15-25 microg/ml): 32 direct postoperatief en 27 met een vertraging van 2-24 maanden.	82	56% van de patiënten overleefden verscheidene maanden (4-118 mndn) in de groep die direct na de chirurgische resectie werden behandeld. In de groep die met enige vertraging na de chirurgische resectie werden behandeld: 22% overleving.

Icard P ⁹ (tussen '78-97 in Frankrijk)	Mitotaan als adjuvante therapie bij 135 (53,5%), postoperatief bij 103 (76% en pre- en postoperatief bij 27 (20%).	253	Adjuvante behandeling met mitotaan had geen invloed op prognose. Na niet-curatieve resectie (patiënten met stadium 4) werd door behandeling met mitotaan een significante verbetering van de overleving bereikt (daling relatieve risico van sterfte van 4.5 naar 1.1).
Vassilopoulou-Sellin R ¹⁰ (tussen '44-'97 in Texas)	74 kregen mitotaan (waarvan 42 patiënten slechts evalueerbaar waren)	217	52,4% verbeterde door behandeling met mitotaan. De overleving was significant langer in de responders op mitotaan dan in de groep van non-responders.
Wooten et al ¹¹ Review (patiënten die beschreven zijn in Engelse literatuur tussen '52 en '92)	551 behandeld met mitotaan	1891	Bij 35% trad een klinische tumorrespons op. Geen invloed op overleving vastgesteld.
Baudin et al ¹² (prospectief onderzoek naar dosiseffect relatie)	13 patiënten met gemetastaseerde ziekte ontvingen mitotaan als eerstelijns behandeling	24	Bij 4 van de 13 patiënten met gemetastaseerde ziekte werd (31%; 95%CI: 18-44%) een objectieve respons (vlg WHO criteria) bereikt, waaronder 1 complete. De duur van de respons was 10, 11 en 33 maanden voor de patiënten met een partiële respons en 48 maanden voor de patiënt met een complete respons. De 4 patiënten met een tumorrespons hadden een plasmaspiegel > 14 mg/l. Op het moment dat weer tumorprogressie optrad, was de spiegel overigens < 14 mg/l. In de groep patiënten met een plasmaspiegel < 14 mg/l (n=7) werd geen enkele respons waargenomen.

De ervaring met mitotaan bij kinderen met bijnierschorscarcinoom is beperkt.^{13 14} In de officiële registerstekst staat vermeld dat de veiligheid en werkzaamheid van mitotaan bij patiënten die jonger zijn dan 18 jaar niet is vastgesteld. Er zijn slechts zeer beperkt gegevens beschikbaar: de kinderdosering lijkt gelijk te zijn aan die van volwassenen.

Behandelresultaten met overige cytostatica

Toegepaste middelen zijn o.a. cisplatine, doxorubicine, etoposide, vincristine, streptozotocine en 5- fluorouracil, in mono- of in combinatietherapie.^{15 16 17}

De resultaten van behandeling met deze middelen bij uitgebreid of gemetastaseerd bijnierschorscarcinoom is slechts bij kleine aantallen patiënten beschreven, vooral als ongecontroleerde, retrospectieve onderzoeken. Met deze regimes wordt een tumorrespons, meestal kortdurend, bereikt bij 20-30% van de patiënten. De toevoeging van mitotaan aan deze cytostatica al dan niet in combinatie lijkt de werkzaamheid te vergroten, hetgeen mogelijk samenhangt met het feit dat mitotaan in vitro resistentie tegen meerdere geneesmiddelen kan voorkomen.^{18 19} De invloed van deze behandelregimes op de ziekteprogressie, overleving en kwaliteit van leven is niet bekend.

Direkt vergelijkend onderzoek met mitotaan ontbreekt. Een indirecte vergelijking wordt bemoeilijkt door de heterogeniteit van de toegepaste (m.n. cisplatine bevattende) regimes en de verschillen in de beschreven patiëntenpopulaties (verschillende stadia van ziekte).

Discussie:

Sinds 1960 wordt mitotaan toegepast bij bijnierschorscarcinoom. Het is overigens het enige middel dat is geregistreerd bij deze indicatie. Sinds die tijd zijn slechts kleine onderzoeken (max. 50-100 patiënten) gepubliceerd, met een open, niet gerandomiseerd, niet gecontroleerde opzet, waarbij niet altijd duidelijk is welke formulering van mitotaan is gebruikt. Dit hangt samen met de zeer lage prevalentie van deze aandoening. In deze meestal retrospectieve onderzoeken wordt de ervaring met mitotaan bij meer dan 500 patiënten beschreven die gedurende een aantal jaren zijn

gevolgd. Overigens is het moeilijk het precieze aantal patiënten te bepalen die gevolgd zijn, omdat in verscheidene van deze publicaties patiënten worden geïncludeerd die reeds eerder werden beschreven. Daarnaast ontbreekt in deze publicaties vaak een onderbouwing van de responscriteria, terwijl de werkzaamheid/effectiviteit verschillend is beoordeeld bijvoorbeeld op basis van overleving, tijd van remissie, of een afname van de tumorgrootte. Mitotaan is in deze onderzoeken bovendien op verschillende tijdstippen van behandeling van de ziekte ingezet (adjuvant, bij recidieven, bij gemetastaseerd/lokaal uitgebreid carcinoom). Daarnaast zijn de patiënten moeilijk vergelijkbaar omdat zij in verschillende stadia van de ziekte zijn. Dit maakt dat alleen kwalitatieve conclusies over de werkzaamheid en effectiviteit van mitotaan bij bijnierschorscarcinoom kunnen worden getrokken. Opgemerkt kan worden dat mitotaan met name bij functionele bijnierschorscarcinomen door de onderdrukking van de bijnier een verbetering kan geven van de symptomen die samenhangen met de excessieve steroidproductie (bv syndroom van Cushing).

Grote prospectieve studies zijn gezien de zeldzaamheid van de ziekte niet te verwachten. Vergelijkende onderzoeken met de overige cytostatica die worden toegepast bij uitgebreid of gemetastaseerd bijnierschorscarcinoom, ontbreken.

Er zijn aanwijzingen dat voor mitotaan een dosiseffect relatie bestaat. Er is een aantal studies die nauwkeurige informatie verschaffen en aantonen dat de drempel voor een objectieve tumorrespons ligt bij een plasmaspiegel van mitotaan >14 mg/l. De uitkomsten bij patiënten met lagere serumspiegels zijn vergelijkbaar met die van onbehandelde patiënten. Op basis hiervan wordt verondersteld dat slechtere resultaten in publicaties mogelijk berusten op te lage spiegels van mitotaan in het serum. De richtwaarde van de plasmaconcentratie mitotaan (14 mg/l) wordt binnen 3-5 maanden bereikt. Voedsel en/of olie verhoogt de resorptie van mitotaan. Mitotaan wordt opgeslagen in het vetweefsel. Er is een positieve lineaire correlatie vastgesteld tussen de cumulatieve dosis en de plasmaniveaus van mitotaan.²⁰ De auteurs merken op dat overwogen dient te worden bij agressieve tumoren gelijktijdig te starten met andere cytostatische therapie om de periode tot het bereiken van een therapeutische plasmaspiegel te overbruggen.^{21 22 23} Definitieve gegevens over de effectiviteit van mitotaan, uitgedrukt in overlevingswinst, ontbreken.

Conclusie:

Beschikbare klinische informatie van mitotaan is hoofdzakelijk afkomstig uit gepubliceerde retrospectieve gegevens van patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd bijniercarcinoom. Vergelijkende onderzoeken met de overige cytostatica die worden toegepast bij uitgebreid of gemetastaseerd bijnierschorscarcinoom ontbreken. In termen van totale of gedeeltelijke tumor- en/of metastaseregressie hebben een aantal studies een bepaalde mate van verbetering en soms incidentele langdurige remissies aangetoond met mitotaan. In meerdere studies ontbreken echter de objectieve criteria voor het evalueren van de tumorrespons of worden ze niet vermeld.

4.b. Bijwerkingen

Meest frequent (bij 10-100% van de patiënten) voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmklachten zoals anorexia, misselijkheid, braken, soms diarree. Bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel (depressie, duizeligheid/vertigo) treden bij ongeveer 40% van alle patiënten op. Ernstige neurologische klachten staan waarschijnlijk in verband met de cumulatieve blootstelling aan mitotaan en treden vaker op bij plasmaniveaus van mitotaan van 20 mg/l of hoger. Bij hoge dosering en na langdurig gebruik kan beschadiging van de hersenfunctie optreden. Daarnaast treedt bij 8-12% van de patiënten leukopenie op. Verlengde bloedingstijd komt bij 90% voor, waarbij de relatie met mitotaan of de onderliggende ziekte niet zeker is.

Vanwege de adrenolytische activiteit en de werking op het cortisolmetabolisme, induceert de behandeling met mitotaan een toestand van functionele bijnierinsufficiëntie, hetgeen gebruik van hormoonsupplementen noodzakelijk maakt.

4.c. Kwaliteit van leven

Onderzoek naar de kwaliteit van leven bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd of uitgebreid bijnierschorscarcinoom met mitotaan of andere cytostatica is niet gepubliceerd.

4.d. Ervaring

In Amerika is mitotaan sinds 1970 op de markt. In Europa is mitotaan (als Lysodren®) op basis van 'compassionate use' als ongeregistreerd geneesmiddel sinds ongeveer 10 jaar in gebruik. Schattingen over de ervaring met mitotaan zijn slechts beperkt aanwezig. Gedurende de periode 1997 tot 2002 zouden meer dan 1700 patiënten gedurende meer dan een jaar met mitotaan behandeld zijn.

Conclusie: De ervaring met mitotaan is ruim.

4.e. Toepasbaarheid

Bij ernstige nier- of leverbeschadiging wordt het gebruik afgeraden omdat hierbij geen ervaring bestaat. Bij lichte tot matige nier- of leverbeschadiging en bij ouderen wordt controle van plasmaspiegels van mitotaan aangeraden.

Zwangerschap/lactatie: Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aangeraden doeltreffende contraceptie te gebruiken gedurende de behandeling. Er moet rekening worden gehouden met de verlengde eliminatie van mitotaan uit het lichaam na beëindiging van de behandeling. Vanwege de lipofiele aard van mitotaan is het waarschijnlijk dat de stof wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Kinderen: Bij kinderen kan neuropsychologische retardatie worden waargenomen tijdens de behandeling met mitotaan, alsmede groeiachterstand. In dergelijke gevallen dient de schildklierfunctie te worden onderzocht om een mogelijke schildklierbeschadiging op te sporen die in verband staat met de behandeling van mitotaan. De veiligheid en werkzaamheid van mitotaan bij patiënten die jonger zijn dan 18 jaar is niet vastgesteld.

4.f. Gebruiksgemak

Mitotaan kan oraal worden toegediend in twee tot drie doses per dag, bij voorkeur tijdens de maaltijd. Er dient te worden begonnen met een hoge aanvangsdosis (2-3g) gedurende twee maanden gevolgd door een lagere onderhoudsbehandeling (1-2g). Bloedspiegel monitoring wordt aanbevolen waarbij gestreefd dient te worden naar een plasmaspiegel van 14-20 mg/l. Dit niveau wordt na ca. 3 tot 5 maanden bereikt.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs excl. BTW

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering	Kosten (€) per maand
Mitotaan tablet 500 mg	690 euro per 100 tabletten	2 gram per dag	828 euro

5.b. Bijzonderheden

Voorafgaand aan de Europese registratie werd mitotaan door de zorgverzekeraars volledig vergoed op basis van een bijzondere machtiging voor het gebruik van een niet-geregistreerd geneesmiddel. Na de registratie ontstonden incidentele problemen bij zorgverzekeraars over de vergoeding, omdat het geneesmiddel inmiddels in de Z-index was opgenomen als niet-vergoed geneesmiddel.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van mitotaan

6.a. Claim van de fabrikant

Mitotaan heeft een klinisch relevant effect als symptomatische behandeling van gevorderd (d.w.z. niet resectabel, metastatisch of recidief) bijnierschorscarcinoom. Mitotaan neemt een unieke plaats in bij de behandeling van deze zeldzame aandoening. De voorkeursbehandeling voor deze

aandoening bestaat uit chirurgie; medicamenteuze behandeling is echter aangewezen wanneer chirurgie geen of onvoldoende effect heeft, onmogelijk is, of wanneer de aandoening recidiveert. Behalve mitotaan bestaat daarvoor geen behandeling.

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

Mitotaan is het enige geneesmiddel dat officieel is geregistreerd voor toepassing bij bijnierschorscarcinoom. De toepassing van andere cytostatica (m.n. cisplatine bevattend) is beperkt beschreven in de literatuur. Gemiddelde responspercentages van 20 tot 35 ten aanzien van afname van tumorgrootte zijn beschreven, alsmede incidenteel langdurige overleving. De effectiviteit, uitgedrukt in overlevingswinst, is echter niet in adequaat onderzoek aangetoond.

7. CFH-advies

Bij bijnierschorscarcinoom bestaat de voorkeursbehandeling uit chirurgie. Medicamenteuze behandeling met mitotaan komt in aanmerking wanneer chirurgie geen of onvoldoende effect heeft, niet mogelijk is of wanneer de aandoening recidiveert. Overlevingswinst is niet aangetoond, de tumorrespons is beperkt. De therapeutische breedte is smal en de toxiciteit is aanzienlijk.

8. Literatuur

•

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 juli 2006.

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

¹ Wooten MD, King DK. Adrenal Cortical Carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993;72(11): 3145—55.

² Schreinemakers JM, Dam PS van, Seldenrijk CA, Biesma DH, Borel-Rinkes IH. Het bijnierschorscarcinoom, een tumor met een grote klinische verscheidenheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2109-13.

³ EPAR Lysodren mitotaan EMEA 2005.

⁴ Wooten MD, King DK. Adrenal Cortical Carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993;72(11): 3145—55.

⁵ Haak HR, Hermans J, van de Velde CJH et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1994;69:947-51.

⁶ Luton JP, Cerdas S, Billaud L et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1195-1201.

⁷ Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992;112:963-71.

⁸ Kasperlik-Zaluska AA. Clinical results of the use of mitotane for adrenal carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1191-96.

⁹ Icard P, Goudet P, Charpenay C et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253 -patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. *World J Surg* 2001;25:891-7.

¹⁰ Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Am Cancer Soc.* 2001;92:1113-21.

¹¹ Wooten MD, King DK. Adrenal Cortical Carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993;72(11): 3145—55.

¹² Baudin E, Pellegriti G, Bonnay et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodifenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2001;92:1385-92.

¹³ Rodriguez-Galindo C, Figueiredo B, Zambetti GP et al. Review. Biology, clinical characteristics and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:265-73.

¹⁴ Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:36-42.

¹⁵ Allollo B, Hahner S, Weisman D et al. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004;60:273-87.

¹⁶ EPAR Lysodren mitotaan EMEA 2005.

¹⁷ Rodriguez-Galindo C, Figueiredo B, Zambetti GP et al. Review. Biology, clinical characteristics and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:265-73.

¹⁸ Berruti A, Terzola M, Sperone P. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3): 657-66.

¹⁹ Abraham J, Bakke S, Rutt A et al. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer* 2002;94(9):2333-43. *Cancer* 2002 May 1;94(9):2333-43.

²⁰ 1b-tekst mitotaan (Lysodren®)

²¹ Haak HR, Hermans J, van de Velde CJH et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1994;69:947-51.

²² Wooten MD, King DK. Adrenal Cortical Carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993;72(11): 3145—55.

²³ Baudin E, Pellegriti G, Bonnay et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2001;92:1 385-92.

Kostenconsequentieraming van opname van mitotaan (Lysodren®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Mitotaan (Lysodren®) is een van het insecticide DDT afgeleid product dat is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van gevorderd (niet resectabel, metastatisch of recidief) bijnierschorscarcinoom. Bijnierschorscarcinomen zijn zeldzame maligne tumoren met een slechte prognose. Het komt meestal voor bij kinderen onder de 5 jaar en volwassenen tussen de 40 en 60 jaar. Ongeveer 60% van de patiënten heeft een functionele tumor, waarbij de symptomen van een verhoogde bijnierschors hormoonproductie op de voorgrond staan. De invloed van mitotaan op niet-functionele carcinomen van de bijnierschors is niet vastgesteld.

Bijnierschorscarcinomen worden ingedeeld in vier stadia, locale ziekte (stadium I en II), regionale ziekte (stadium III) en gevorderde ziekte (stadium IV). Op het moment van diagnose bevindt circa 40% van de patiënten zich in stadium IV en 20% in de stadia I tot en met III. De fabrikant schat dat circa 60% van de patiënten die zich bij diagnose in stadium I of II bevinden naar verloop van tijd in stadium III of IV terechtkomen.

Er bestaat geen effectieve behandeling voor bijnierschorscarcinoom. Chirurgische resectie is de enige therapie die een consistent levensverlengende werking heeft laten zien en die soms curatief is. Mitotaan is het meest voorgeschreven geneesmiddel voor bijnierschorscarcinoom. Ook cisplatina, etoposide of doxorubicine worden frequent toegepast, veelal in combinaties. Dit resulteert bij 20-30% van de patiënten in een korte respons. De toxiciteit is echter groot in deze palliatieve setting en de impact op progressie, overleving of kwaliteit van leven is niet aangetoond¹.

Mitotaan wordt al sinds de jaren zeventig toegepast bij bijnierschorscarcinomen en is reeds langere tijd in de VS geregistreerd. In Nederland wordt mitotaan door zorgverzekeraars na voorafgaande machtiging volgens de fabrikant al geruime tijd vergoed.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De incidentie van bijnierschorscarcinomen bedraagt circa 1,5 (1 – 2) per 1.000.000¹. Hiermee bedraagt het aantal incidentie gevallen in Nederland circa 24 per jaar. Op basis van de verdeling naar ziektestadium bij diagnose, progressie en gemiddelde overlevingsduur schat de fabrikant dat er circa 25 patiënten per jaar voor behandeling met mitotaan in aanmerking komen. Deze schatting komt overeen met de gegevens uit de GIPdatabank waaruit blijkt dat mitotaan in 2005 bij circa 28 patiënten per jaar gebruikt wordt². Een consequente representatie van het gebruik van mitotaan binnen het GIP is echter niet gegarandeerd omdat mitotaan niet in het GVS is opgenomen. Eventuele vergoeding uit coultance verloopt via een machtigingsprocedure. De gegevens van het GIP kunnen hier dan ook slechts ter indicatie gebruikt worden.

Uit cijfers van het IKC blijkt dat er in Nederland per jaar gemiddeld ruim 40 incidentie gevallen van bijniercarcinoom (cortex, medulla en ongespecificeerd) optreden. Dit aantal bevestigt de orde van grootte van het aantal patiënten met bijnierschorscarcinoom.

Substitutie van de huidige behandeling

Gegeven het feit dat mitotaan al geruime tijd wordt toegepast bij bijnierschorscarcinoom en via machtiging door zorgverzekeraars uit coultance wordt vergoed zal na opname in het GVS waarschijnlijk geen verandering in het gebruikspatroon optreden. In deze KCR is met substitutie dan ook verder geen rekening gehouden.

Kosten

De apotheekinkoopprijs van mitotaan bedraagt € 690, - per 100 tabletten van 500 mg. Bij een gemiddeld gebruik van 2 g per dag bedragen de kosten per patiënt per jaar bijna € 10.000, -. (O.b.v. 4 voorschriften per jaar, inclusief BTW en afleververgoeding).

3. Kostenconsequentieraming

Naar schatting zullen per jaar in Nederland circa 25 patiënten met mitotaan behandeld worden. Wanneer al deze patiënten gedurende het gehele jaar met gemiddeld 2 g per dag behandeld worden bedragen de kosten ten laste van het farmaciebudget circa € 250.000, -. Hierbij dient te worden opgemerkt dat gezien de ernst van de ziekte de aannahme van 100% therapietrouw niet waarschijnlijk is. De gemiddelde kosten per patiënt zijn dan ook een ruime schatting en zullen in de praktijk waarschijnlijk lager uitvallen. Aangezien mitotaan reeds jaren in Nederland wordt toegepast en door zorgverzekeraars wordt vergoed is het waarschijnlijk dat opname van mitotaan in het GVS nagenoeg geen kostenconsequenties zal hebben.

4. Referenties

1. Scientific Discussion Lysodren. EMEA 2005
2. www.gipdatabank.nl. College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.
3. www.ikcnet.nl, Geraadpleegd d.d 12-06-2007