

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
3 augustus 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P-2705783

Datum
26 oktober 2006

Ons kenmerk
PAK/26082786

Behandeld door
dr. M.H.J. Eijgelshoven
mevr. dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 85 54

Onderwerp
Beoordeling sorafenib (Nexavar®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 3 augustus 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over het geneesmiddel Nexavar® (sorafenib). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond, de overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport (06/24).

CFH beoordeling

Sorafenib (Nexavar®) is geregistreerd als weesgeneesmiddel voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of indien patiënten niet in aanmerking komen voor deze behandeling.

Na de inhoudelijke beoordeling is de CFH tot de conclusie gekomen dat de toepassing van sorafenib een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom waarbij behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 niet succesvol of niet geïndiceerd is. Tweedelijnsbehandeling met sorafenib lijkt (progressievrije-)overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom op te leveren.

Daarnaast heeft de commissie geoordeeld dat sorafenib onderling vervangbaar is met sunitinib (Sutent®), eveneens een nieuw geneesmiddel voor de betreffende indicatie, waarvan de beoordeling nu ook is afgerond. Sorafenib kan samen met sunitinib in een nieuw te vormen cluster geplaatst worden op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Het CVZ heeft besloten om een kostenconsequentieraming voor beide middelen uit te voeren, ondanks het feit dat dit niet gebruikelijk is bij clusterbare geneesmiddelen. Het bijzondere aan deze situatie is dat twee nieuwe geneesmiddelen gelijktijdig op de markt zijn gekomen en meteen kunnen worden ingedeeld in een nieuw te vormen cluster. Volgens de kostenconsequentieraming worden de meerkosten voor sorafenib voor de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom geschat op 14,1 miljoen euro per jaar, drie jaar na eventuele opname in het GVS.

Het toepassen van deze categorie van geneesmiddelen (de zogenaamde tyrosinekinaseremmers) bij niercelcarcinomen is een nieuwe behandelmogelijkheid. Door de beperkte ervaring met deze middelen zijn er veel onzekerheden rondom de inzet in de praktijk. Deze onduidelijkheden betreffen o.a. het type en het aantal patiënten dat behandeld zal gaan worden met sorafenib, de plaats van het middel in de praktijk en de daadwerkelijk gebruikte dosering. Ook zijn de veiligheid en werkzaamheid van sorafenib bij kinderen en jongeren (<18 jaar) onvoldoende onderzocht. Daarnaast is niet zeker of en in welke mate sorafenib als alternatief wordt toegepast voor de goedkopere standaardbehandeling van interferon-alfa, interleukine-2, dan wel dat het als additionele therapie wordt ingezet.

Ondanks dat het bijwerkingenprofiel van sorafenib gunstiger lijkt dan dat van de bestaande behandelingen, treedt bij een aanzienlijk aantal patiënten ernstige hypertensie op. Regelmatige bloeddrukcontrole en tijdige behandeling zijn dan ook vereist gedurende de sorafenib-behandeling. Vanwege de beperkte ervaring met sorafenib kan het optreden van andere bijwerkingen niet worden uitgesloten. Onder andere om deze redenen is sorafenib een tweedelijnsbehandeling, waarvoor specialistische kennis is vereist.

Dit laatste punt is ook duidelijk naar voren gebracht door de beroepsgroep (Commissie Beoordeling Oncologische Middelen van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie). Deze partij zou daarom het liefst zien dat het toepassen van sorafenib beperkt wordt tot geregistreerde medisch-oncologen werkzaam in academische centra. Beperking van voorschrijvers en het soort ziekenhuis is niet meer passend bij de nieuwe Zorgverzekeringswet. Zorgverzekeraars kunnen deze items eventueel wel als additionele vereisten aan hun polisvoorwaarden toevoegen. Het CVZ zal deze informatie actief communiceren richting zorgverzekeraars, zodat zij hiermee rekening kunnen houden.

Gezien het oordeel van de CFH, de bovenstaande beleidsmatige overwegingen en de hoge kosten die gepaard gaan met de inzet van dit middel, adviseert het CVZ u nadere voorwaarden te verbinden aan de aanspraak van dit geneesmiddel. Sorafenib kan opgenomen worden op bijlage 1A en 2 van de Regeling zorgverzekering. Het CVZ stelt voor de nadere voorwaarden op bijlage 2 als volgt te formuleren:

43. Sorafenib

Voorwaarden:

Uitsluitende voor een verzekerde met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom, na het falen van een behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of als deze middelen niet kunnen worden toegepast.

Hoogachtend,

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter

drs. J.S.J. Hillen

Algemeen Directeur

dr. P.C. Hermans

Rapport

CFH-rapport 06/24

sorafenib (Nexavar®)

Op 27 oktober 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 8500
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

26073041

Afdeling

PAK

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	sorafenib (Nexavar®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 3 augustus 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Nexavar®

1. Inleiding

In de brief van 3 augustus 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over sorafenib.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. sorafenib (Nexavar®)

Samenstelling

Filmomhulde tablet: 200 mg sorafenibtosylaate.

Geregistreerde indicatie

Gevorderd niercelcarcinoom, na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of indien patiënten niet in aanmerking komen voor deze therapie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering 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.

2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

In het GVS komen geen andere middelen voor die dezelfde indicatie hebben als sorafenib; te weten de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom, na falen of niet mogelijk zijn van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2. Sorafenib is daarom niet onderling vervangbaar met enig ander in het *huidige* GVS opgenomen geneesmiddel. Simultaan met sorafenib is echter ook sunitinib (Sutent®) geregistreerd met dezelfde hoofdindicatie, namelijk de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2. Sunitinib heeft als nevenindicatie de behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST) na falen van behandeling met imatinib als gevolg van therapieresistentie of intolerantie. Beide middelen zijn erkend als weesgeneesmiddel door de EMEA. Conclusie: sorafenib en sunitinib hebben een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Sorafenib en sunitinib worden beide oraal toegediend. Conclusie: sorafenib en sunitinib hebben een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Sorafenib en sunitinib zijn beide bestemd voor volwassenen.
Conclusie: sorafenib en sunitinib zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

**Klinische relevante
verschillen in
eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op de farmacotherapeutische rapporten van sorafenib en sunitinib.

Zowel sorafenib als sunitinib remt meerdere receptortyrosinekinasen die betrokken zijn bij tumorgroei, pathologische angiogenese en metastatische progressie van kanker.

Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen sorafenib en sunitinib. Van beide middelen is significante (progressievrije-) overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom aangetoond. Sorafenib lijkt op basis van indirecte vergelijking bij de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom een vergelijkbare werkzaamheid en effectiviteit te vertonen als sunitinib. Definitieve uitspraken over de precieze plaats in de therapie zijn echter vooralsnog niet mogelijk. De onderzoeken zijn immers niet zondermeer vergelijkbaar, door bijvoorbeeld verschil in inclusiecriteria, gehanteerde definities wat betreft tumorrespons en progressievrije overleving en studieopzet.

Het bijwerkingenprofiel van sorafenib komt grotendeels overeen met dat van sunitinib. De meest voorkomende ernstige bijwerking bij beide middelen was hypertensie. De verwachting is dat langdurig gebruik van zowel sorafenib als sunitinib gepaard zal gaan met toediening van antihypertensiva bij een aanzienlijk aantal patiënten. Belangrijke informatie die over beide middelen nog ontbreekt zijn de langetermijn veiligheidsgegevens, in het bijzonder betreffende de cardiovasculaire toxiciteit.

De CFH benadrukt dat een directe vergelijking van beide middelen van belang is voor de definitieve plaatsbepaling van sorafenib en sunitinib.

Conclusie: er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen sorafenib en sunitinib.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van een gelijksoortig indicatiegebied, gelijke toedieningsweg en de afwezigheid van klinisch relevante verschillen in eigenschappen kan sorafenib als onderling vervangbaar worden beschouwd met sunitinib.

2.a.5. Standaarddosering

Er is voor sorafenib geen defined daily dosis (DDD) vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddosering van tweemaal daags 400 mg voor, overeenkomend met de aanbevolen dagdosering in de SPC. De CFH is het eens met de voorgestelde dosis zoals beschreven in de SPC en hanteert een

standaarddosis van 800 mg sorafenib per dag.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Sorafenib kan niet worden geplaatst op de *huidige* bijlage 1A. Op grond van bovenstaande overwegingen kan sorafenib als onderling vervangbaar worden beschouwd met sunitinib. Sorafenib en sunitinib kunnen samen in een nieuw te vormen cluster geplaatst worden op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2.a.7. Literatuur

- 1B-teksten en EPAR sorafenib en sunitinib.
- de in het Farmacotherapeutisch rapport opgenomen referenties.

3. Conclusie

Sorafenib is onderling vervangbaar met sunitinib. Sorafenib (Nexavar®) en sunitinib (Sutent®) kunnen in een nieuw te vormen cluster worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddosis van resp. 800 mg en 33,33 mg.

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 sorafenib (Nexavar®) bij de indicatie gemetastaseerd/gevorderd niercelcarcinoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sorafenib (Nexavar®). Sorafenib is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of indien deze patiënten niet in aanmerking komen voor deze therapie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met best mogelijke ondersteunende zorg ('best supportive care'). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Tweedelijnsbehandeling met sorafenib lijkt (progressievrije-)overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom op te leveren. Een toekomstige directe vergelijking met sunitinib is van belang voor de definitieve plaatsbepaling van beide producten. Bij een aanzienlijk aantal patiënten treedt ernstige hypertensie op, regelmatige bloeddrukcontrole en tijdige behandeling zijn dan ook vereist gedurende sorafenibtherapie. Vanwege de beperkte ervaring met sorafenib kan het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of van bijwerkingen die zich pas uiten na langdurig gebruik niet worden uitgesloten.

Eindconclusie therapeutische waarde

De toepassing van sorafenib heeft een therapeutische meerwaarde bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom waarbij behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 niet succesvol of niet geïndiceerd is.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Nexavar® (sorafenib)
<i>Samenstelling</i>	200 mg sorafenibtosylaate per filmomhulde tablet
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of indien patiënten niet in aanmerking komen voor deze therapie.
<i>Dosering</i>	Tweemaal daags 400 mg. Duur therapie: de behandeling dient te worden voortgezet zolang er sprake is van klinische verbetering (partiële respons/ziekestabilisatie) of totdat onacceptabele overgevoeligheidsreacties optreden.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Sorafenib remt meerdere serine/threonine (RAF)- en receptortyrosine -kinasen die betrokken zijn bij tumorgroei, pathologische angiogenese en metastatische progressie van kanker.
<i>Bijzonderheden</i>	Weesgeneesmiddel (EMA)

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Niercelkanker beslaat 2% van het totale aantal nieuwe gevallen van kanker in de wereld en in Nederland. De meest voorkomende tumor van de nier bij volwassenen is het niercelcarcinoom dat meer dan 90% van alle gevallen betreft. De overige 10% betreffen onder andere sarcomen en lymfomen.^{1,2} Ongeveer 75-85% van de niercelcarcinomen wordt histologisch gekwalificeerd als 'heldercellig type'.³ Ze zijn veelal sterk doorbloed en metastaseren naar longen, botten, lymfklieren en bijniere.⁴

De incidentie bedraagt ongeveer 11 per 100.000 mannen en 6 per 100.000 vrouwen.

In 2003 waren er in Nederland 1532 geregistreerde nieuwe gevallen van niercelcarcinoom, waarvan 921 mannen en 611 vrouwen. Niercelcarcinomen komen het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar.¹

De mortaliteit bedraagt per jaar 7 per 100.000 mannen en 3 per 100.000 vrouwen.

Bij ten minste 25 tot 30% van de patiënten is de tumor gemetastaseerd op het moment van diagnose (stadium IV)³. Patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom hebben een slechte prognose met een mediane overleving van 6 tot 10 maanden en een 2-jaarsoverleving van 10 tot 20%.^{5,6} Gevorderd niercelcarcinoom is gedefinieerd als gemetastaseerd, lokaal gevorderd, en/of inoperabel niercelcarcinoom. De resultaten van de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom zijn teleurstellend en dit heeft er in enkele landen toe geleid dat door de slechte resultaten van de systemische therapie de best mogelijke ondersteunende zorg tot standaardtherapie is geworden.

De CBO conceptrichtlijn Niercelcarcinoom 2005 geeft een duidelijk overzicht van de behandeling van niercelcarcinoom.¹ Bij de behandeling van niercelcarcinoom speelt chirurgie, al dan niet in combinatie met adjuvante therapie, een belangrijke rol. Nefrectomie is de eerste keus (in intentie curatieve) behandeling bij niercelcarcinoom in de stadia I tot en met III. Het verwijderen van het niercelcarcinoom en/of metastasen kan gedaan worden vanwege palliatieve redenen bij patiënten met gemetastaseerd en/of gevorderd niercelcarcinoom. Echter, bij de meeste patiënten treedt een recidief op van de primaire tumor dan wel de metastase(n). Indicaties voor tumornefrectomie zijn: pijn ter plaatse van de tumor, oncontroleerbare hematurie, erythrocytose, hypertensie of hypercalciëmie. Chemotherapie alleen lijkt weinig of niet effectief bij niercelcarcinoom. Aangezien niercelcarcinomen receptoren voor oestrogenen, progesteron en androgenen tot expressie brengen werd in het verleden vaak hormonale therapie toegepast. Hormonale therapie blijkt echter geen noemenswaardige remissies te induceren en wordt dan ook tegenwoordig als niet effectief beschouwd.⁷ Systemische therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom kan momenteel worden ondergebracht in drie categorieën; cytokinetherapie met interferon-alfa, interleukine-2, of een combinatie van genoemde therapieën.

Interleukine-2

Interleukine-2 (Proleukin®) is geregistreerd in Nederland voor patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. Hoge-dosis interleukine-2 was geregistreerd op basis van het bewerkstelligen van een 15% overall response percentage, 7% bereikte een complete respons (CR) en 8% een partiële respons (PR). Hoewel het percentage patiënten met een respons laag was, leken de resultaten duurzaam met een gemiddelde responsduur van 54 maanden.⁸

Klinische studies hebben aangetoond dat patiënten met gemetastaseerd en/of gevorderd niercelcarcinoom kunnen worden ingedeeld in 4 duidelijk te onderscheiden risicogroepen, elk met een verschillende prognose voor de mediane overlevingsduur en, tot op zekere hoogte, voor de kans op remissie na interleukine-2 therapie. De 4 risicogroepen worden gedefinieerd door het aantal risicofactoren dat aanwezig is bij aanvang van de behandeling (0-3), te weten:

- Een performance status van ECOG 1 of hoger (Eastern Cooperative Oncology Group: 0=normaal actief; 1=symptomen, maar ambulant; 2=minder dan 50% bedlegerig; 3=meer dan 50% bedlegerig)
- Meer dan één orgaan met metastasen
- Een periode van minder dan 24 maanden tussen het tijdstip van diagnose van de primaire tumor en het tijdstip voor aanmelding van interleukine-2 therapie.

Patiënten bij wie gelijktijdig alle drie risicofactoren aanwezig zijn dienen niet met interleukine-2 behandeld te worden.⁸

Volgens de CBO conceptrichtlijn is in Nederland echter interleukine-2 therapie thans niet operationeel. De toxiciteit van interleukine-2 is aanmerkelijk groter dan van interferon-alfa. Toxiciteit berust voor een deel op het geïnduceerde 'capillary leak syndrome' met hypotensie, nierinsufficiëntie, longoedeem, cardiovasculaire problemen inclusief ritmestoornissen en myocardinfarcten en hematologische toxiciteit bestaande uit anemie en trombocytopenie.

Interferon-alfa

Interferon-alfa heeft een immunomodulerende, antivirale en antiproliferatieve werking en is in Nederland geregistreerd (Roferon-A®) voor gebruik bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom.⁹ Het anti-tumorwerkingsmechanisme in vivo kan berusten op een aantal eigenschappen van interferon: direct antiproliferatieve effecten op de tumorcellen zelf, verhoogde antitumoractiviteit van de natural killer cellen en andere lymfocyten, verhoogde expressie van humane leukocyten antigenen klasse I op de tumorcellen en remmende effecten op de angiogenese.

Interferon-alfa kan zowel intraveneus, intramusculair als subcutaan worden toegediend. Uit de vele kleinere studies die initieel zijn verricht, lijkt het effect op de tumor onafhankelijk te zijn van de gekozen toedieningsroute.

In gerandomiseerde studies bleek interferon-alfa te leiden tot een significant langere overleving van een paar maanden in vergelijking met hormonale therapie: een tweetal gerandomiseerde studies^{7,10} vergeleek interferon-alfa met medroxyprogesteron acetaat monotherapie en vinblastine met vinblastine plus interferon-alfa. In beide studies kan de monotherapie-arm (MPA en vinblastine) worden beschouwd als een placebo-arm.

Er is een systematische review en een meta-analyse gepubliceerd over interferon-bevattende schema's in vergelijking tot schema's die geen interferon bevatten dan wel combinatietherapie schema's.^{11,12} De conclusie is dat immunotherapie met interferon-alfa bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom en gunstig prognostisch profiel de overleving met een beperkt aantal maanden lijkt te verlengen.

Combinatietherapie

Combinatietherapie bestaande uit interferon-alfa en interleukine-2 biedt geen winst in overleving ten opzichte van therapie met interferon-alfa of interleukine-2 alleen, maar vergroot de toxiciteit van de behandeling aanzienlijk. Ook combinatietherapie bestaande uit interferon-alfa en vinblastine biedt geen winst in overleving boven therapie met interferon-alfa alleen. Toevoeging van cis-retinoic acid aan therapie met interferon-alfa biedt 4 maanden winst in overleving boven therapie met interferon-alfa alleen, maar ook een forse toename in toxiciteit. Er lijkt geen voordeel te bestaan van behandeling met interferon-alfa na falen op behandeling met interleukine-2 of vice versa.¹

Aanbevelingen systemische therapie in CBO *concept*richtlijn Niercelcarcinoom¹:

“Bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom en een goede conditie kan interferon-alfa monotherapie worden overwogen tot een maximum van 1 jaar. Bij patiënten met een ongunstig risicoprofiel (bot- en levermetastasen) maar in goede conditie kan, in centra die over de nodige ervaring en goede inbedding beschikken, therapie met hoge doses intraveneuze interleukine-2 worden overwogen. Combinatietherapie bestaande uit interferon-alfa en interleukine-2 biedt geen winst in overleving ten opzichte van therapie met interferon-alfa of interleukine-2 alleen, maar vergroot de toxiciteit van de behandeling aanzienlijk.”

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Om een plaatsbepaling aan te kunnen geven dient de werkzaamheid van een middel beoordeeld te worden ten opzichte van de werkzaamheid van het middel dat geldt als de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De standaardbehandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerste keuze behandeling, waarvan de effectiviteit bewezen is. Er is sprake van een gebruikelijke behandeling wanneer deze bij een substantieel aantal patiënten met de betreffende indicatie wordt toegepast in de praktijk (buiten onderzoeksverband).

Tabel 1. Overzicht responspercentages systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom

	Aantal patiënten	Aantal studies	ORR, %	Referentie
Chemotherapie	1347	51	5	Motzer en Russo, 2000 ¹³
Interferon-alfa	1042	29	12	Wirth, 1993 ¹⁴
IL-2 high-dose, bolus	537	10	19] Law et al, 1995 ¹⁵
IL-2 other, klinisch	650	22	15	
IL-2 low-dose, ambulante	104	6	20	
Interferon-alfa plus IL-2	607	23	19	Vogelzang et al, 1993 ¹⁶

IL:interleukine; ORR:objectieve responspercentage

In Nederland zijn twee registraties voor de indicatie gemetastaseerd niercelcarcinoom afgegeven, te weten interleukine-2 (Proleukin®) en interferon-alfa (Roferon-A®). Slechts een beperkte groep patiënten komt in aanmerking voor deze therapie, aangezien deze alleen ondergaan kan worden door patiënten in relatief goede conditie. Bovendien is de respons beperkt en varieert in de onderzoeken tussen 5% en 20% (zie tabel 1).

Er is geen behandeling geregistreerd voor gevorderd niercelcarcinoom na falen van cytokinetherapie of voor patiënten met niercelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cytokinetherapie.

De EMEA heeft tegelijkertijd (19 juli 2006) twee handelsvergunningen afgegeven voor de indicatie gemetastaseerd en/of gevorderd niercelcarcinoom, te weten voor sorafenib (Nexavar®) en sunitinib (Sutent®). De CFH benadrukt dat een directe vergelijking van deze middelen van belang is voor een definitieve plaatsbepaling en eventuele clustering van beide producten.

Op basis van het werkingsmechanisme en aangrijpingspunten van multityrosinekinaseremmers zal het toekomstige toepassingsgebied van beide middelen waarschijnlijk ruimer zijn dan de tot nu toe geregistreerde indicatie(s). Te denken valt aan behandeling van allerlei gevorderde maligniteiten met een overexpressie van vasculaire endotheliale groeifactor receptoren, zoals colorectaal carcinoom, mammacarcinoom, hepatocellulair carcinoom, gemetastaseerd melanoom en prostaatcarcinoom.¹⁷

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier¹⁸, de EPAR¹⁹ 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 15 augustus 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: sorafenib AND renal cell cancer, sorafenib AND sunitinib AND renal cell cancer, sorafenib AND advanced renal cell cancer, sorafenib AND metastatic renal cell cancer. De search leverde één aanvullend artikel op, met overigens geen consequenties voor de beoordeling van de therapeutische waarde.²⁰

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid & Effectiviteit

De werkzaamheid en effectiviteit van sunitinib worden uitgedrukt door de effectparameters bij de behandeling van solide tumoren zoals beschreven in de CHMP richtlijn voor de evaluatie van oncologische medicatie.²¹ De werkzaamheid wordt bepaald aan de hand van het aantal patiënten dat een positieve reactie vertoont op de behandeling, uitgedrukt als het objectieve respons percentage (ORR), de som van het percentage patiënten met een complete (CR) dan wel partiële respons (PR). Bij maligne aandoeningen met zeer snelle progressie wordt ook ziektestabilisatie (SD) als een positief behandelresultaat beschouwd. Bij patiënten met progressie van de aandoening (PD) is het middel niet werkzaam. De totale overleving (OS) is de primaire effectiviteitsuitkomstmaat. Als door de behandeling het ziektebeloop sterk wordt vertraagd, worden als maat voor het behoud van de werkzaamheid ook minder definitieve parameters als progressievrije overleving (PFS) en de tijd tot progressie (TTP) gebruikt.

De meest gebruikte methoden om veranderingen in tumorgrootte als therapeutische respons te bepalen zijn de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) en WHO richtlijnen.^{22,23} RECIST heeft als voordeel dat unidimensionale (vergelijken met bidimensionale volgens de WHO) metingen worden gebruikt voor het bepalen van de afname of toename in tumormassa. De overeenstemming tussen de twee meetmethoden is redelijk tot goed (κ varieert tussen 0,74 en 0,91), al is er geen consensus wat betreft de toepasbaarheid bij de verschillende maligne aandoeningen.²⁴⁻²⁶

Voor de beoordeling van de werkzaamheid en effectiviteit van sorafenib zijn de gegevens van één fase II onderzoek²⁷ en één fase III onderzoek²⁸ beschikbaar.¹⁹

Tabel 2. Uitgevoerde studies

Studie	Respons criteria	N	Opzet	Uitkomstmaten
Studie 11213 ²⁷	RECIST	903	Fase III Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd	Primaire eindpunten: - overall survival (OS) - progressievrije overleving (PFS) Secundair eindpunt: - best overall response rate
Studie 100391 ²⁸	WHO	202	Fase II Gerandomiseerd, gedeeltelijk open-label, gedeeltelijk placebogecontroleerd	Primair eindpunt: - progressievrije overleving (PFS) 12 wk na randomisatie (24 wk na studie-entree) Secundaire eindpunten: - PFS v.d. gerandomiseerde subset - overall PFS vanaf de start van de therapie

Studie 11213 betreft een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde fase III studie uitgevoerd bij 903 patiënten (451 sorafenib, 452 placebo). Zij hadden gevorderd niercelcarcinoom, waarbij eerdere systemische therapie geen effect had, gedefinieerd als ziekteprogressie in de laatste 8 maanden. De studie recruteerde deelnemers uit 117 centra in 19 verschillende landen. Er werd gestratificeerd naar prognostische score (laag versus gemiddeld) en land. Patiënten kregen tweemaal daags sorafenib 400 mg of placebo gedurende 6-weekse cycli (eerste 24 weken) of 8-weekse (daarna) cycli. In april 2005 besloten de onderzoeksautoriteiten tot het openbaar maken van de toegewezen studiemedicatie en hieruitvolgende toediening van sorafenib bij patiënten uit de placebogroep indien gewenst.

Sorafenib verlengde statistisch significant de mediane progressievrije overleving versus placebo (5,5 versus 2,8 maanden; $p < 0,001$) en verminderde het risico op progressie met 56% (hazard ratio 0,44; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,35-0,55); de progressievrije overleving bedroeg 5,5 maand (versus 2,8 in de placebogroep). De progressievrije overlevingswinst van sorafenib was onafhankelijk van leeftijd, prognostische score, eerdere cytokine therapie, aanwezigheid long- of levermetastasen of tijd sinds diagnose. Ten tijde van de analyse werd een geschatte 39% verbetering van overleving geobserveerd bij de patiënten die sorafenib kregen ten opzichte van de placebogroep. De mediane totale overleving was 14,7 maanden bij patiënten behandeld met placebo, de mediane totale overleving is nog niet bereikt in de sorafenibgroep (HR 0,72; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,54-0,94, $p = 0,018$). De resultaten met betrekking tot de totale respons staan vermeld in tabel 3.

Tabel 3. RECIST-gedefinieerde responspercentages bij patiënten behandeld met sorafenib versus placebo [n(%)]²⁸

	Sorafenib (n=451)	Placebo (n=452)
Complete Respons (CR)	1 (<1)	0
Partiële Response (PR)	43 (10)	8 (2)
Stabiele Ziekte (SD)	333 (74)	239 (53)
Progressieve Ziekte (PD)	56 (12)	166 (37)
Niet-geëvalueerd	18 (4)	39 (9)

Studie 100391 was een fase II gerandomiseerde onderbrekingsstudie (een zogenaamde 'discontinuation trial'). In een periode van 12 weken kregen alle (n=202) patiënten tweemaal daags 400 mg sorafenib toegediend, vervolgens werden bidimensionale tumormetingen verricht. Bij een afname in tumorgrootte van tenminste 25% (n=73, 36%) werd sorafenib gecontinueerd, een tumorgroei van tenminste 25% (n=51, 25%) resulteerde in het staken van de behandeling. De groep waarbij een verandering in tumorgrootte optrad kleiner dan 25% werd gerandomiseerd (placebo versus sorafenib). Van de 69 patiënten uit deze groep belandden uiteindelijk 65 patiënten in de gerandomiseerde subset, 32 patiënten kregen sorafenib en 31 placebo. Twaalf weken na de randomisatie (24 weken na studie-entree), waren 50% (n=16) van de patiënten behandeld met sorafenib progressievrij, vergeleken met 18% (n=6) van de patiënten in de placebogroep (p=0,0077). Mediane progressievrije overleving vanaf de 12-weekse randomisatie was statistisch significant langer in de sorafenibgroep (24 weken) vergeleken met de placebogroep (6 weken, p=0,0087). Wat betreft de gehele behandelde populatie (n=202, data tijdens behandeling met placebo zijn geëxcludeerd) bedroeg de geschatte mediane progressievrije overleving 29 weken.

Conclusie:

Beide klinische studies tonen een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving aan bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom behandeld met sorafenib versus best mogelijke ondersteunende zorg.¹⁸ Voorsnog lijkt het effect van sorafenib indirect vergelijkbaar met dat van sunitinib.

4.b. Bijwerkingen^{18,19}

In het fase III onderzoek waren de gerapporteerde bijwerkingen vergelijkbaar met het fase I/II onderzoek. De meest voorkomende lichte of matige bijwerkingen zijn vermoeidheid, diarree, huiduitslag (rash, erytheem), droge huid, hand-voet huidreactie (palmair-plantair erythrodysesthesie syndroom), alopecia, pijn en misselijkheid. De huidtoxiciteit is reversibel door middel van onderbreking van de behandeling of dosisreductie. De meest voorkomende relatief ernstige bijwerking was hypertensie, geobserveerde percentages variëren tussen de 4 en 31%. De verwachting is dat langetermijn gebruik van sorafenib gepaard zal gaan met toediening van antihypertensiva bij een aanzienlijk aantal behandelde patiënten. Ernstige tot zeer ernstige gerapporteerde laboratoriumafwijkingen includeren lymfopenie, hypofosfatemie en verhoogde lipase. Klinische pancreatitis werd gerapporteerd bij 2 van de 451 (0,004%) patiënten die behandeld werden met sorafenib.

In studie 11213 waren de percentages patiënten die de behandeling staakten vanwege toegeschreven bijwerkingen vergelijkbaar in de sorafenib en placebo groep (10% versus 8%).

Conclusie:

Het bijwerkingenprofiel van sorafenib lijkt beduidend minder ongunstig dan dat van cytokine interleukine-2 en met name te berusten op huidtoxiciteit. Bij een groot aantal patiënten treedt hypertensie op, regelmatige bloeddrukcontrole en tijdige behandeling zijn dan ook vereist gedurende sorafenibtherapie. Postmarketing surveillance studies kunnen reden zijn tot toekomstige bijstellingen van het veiligheidsprofiel van sorafenib. Vanwege de beperkte ervaring met sorafenib kan het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of van bijwerkingen die zich pas uiteten na langdurig gebruik niet worden uitgesloten.

4.c. Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven data met betrekking tot de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met sorafenib ontbreken.

4.d. Ervaring

De ervaring met een geneesmiddel bij een bepaalde indicatie is te allen tijde *beperkt* indien het middel nog geen drie jaar op de markt is of indien niet wordt voldaan aan de gebruiksnorm van 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie) dan wel 20.000 patiëntjaren (chronische indicatie).

De ervaring met sorafenib bij de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom is, volgens de CFH criteria, beperkt te noemen. In december 2005 werd sorafenib door de FDA geregistreerd. Op 19 juli 2006 verleende de EMEA een handelsvergunning met de indicatiestelling behandeling van

patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, die gefaald hebben op cytokinetherapie of die niet in aanmerking komen voor deze therapie.

Conclusie:

De ervaring met sorafenib is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Contra-indicatie: overgevoeligheid voor sorafenib.

Interacties: Stoffen die enzymactiviteit induceren (zoals dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, St. Janskruid) kunnen de concentratie van sorafenib verlagen.

Combinatie met deze inductoren dient daarom te worden vermeden.

Het verdient aanbeveling terughoudend te zijn bij toediening van sorafenib samen met stoffen die voornamelijk gemetaboliseerd/geëlimineerd worden via de UGT1A1-route (zoals irinotecan) of de UGT1A9-route. Verlaagde plasmaconcentratie van sorafenib kan niet worden uitgesloten bij gelijktijdig gebruik van maagzuurremmende middelen. Het kan niet worden uitgesloten dat sorafenib de concentraties van gelijktijdig toegediende substraten van CYP2B6 (zoals bupropion, cyclofosfamide, efavirenz, ifosfamide, methadon) en CYP2C8 (paclitaxel, amodiaquine, repaglinide) en CYP2C9 (warfarine, fenprocoumon) verhoogt.

Waarschuwing: De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd en, indien nodig, behandeld te worden volgens gangbare medische praktijk.

Ouderen: De ervaring met het gebruik van sorafenib bij oudere patiënten is beperkt. Nierfalen is incidenteel gemeld. Controle van de nierfunctie dient overwogen te worden.

Kinderen en adolescenten tot 18 jaar: Gebruik wordt niet aangeraden aangezien de veiligheid en werkzaamheid bij deze groep niet is vastgesteld.

Conclusie:

Binnen de geregistreerde indicaties lijkt sorafenib breder toepasbaar dan de cytokines. De veiligheid en effectiviteit zijn bij pediatrische patiënten niet vastgesteld.

4.f. Gebruiksgemak

Sorafenib dient tweemaal daags zonder voedsel dan wel in combinatie met een vetarme maaltijd of een maaltijd met gemiddeld vetgehalte te worden ingenomen met een glas water. Indien de patiënt een vetrijke maaltijd tot zich neemt dienen de sorafenib tabletten ten minste 1 uur vóór dan wel 2 uur na de maaltijd te worden ingenomen.

Conclusie:

Zowel sorafenib als ook sunitinib hebben het voordeel van orale toediening, waardoor thuisbehandeling mogelijk wordt.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van een verpakking sorafenib (112 tabletten à 200 mg) is € 3.578,-. De aanbevolen dosis sorafenib bedraagt tweemaal daags 400 mg. De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er medisch baat bij heeft of totdat zich onacceptabele toxiciteit voordoet. Aangezien in de fase III studie de mediane progressievrije overleving 168 dagen was, lijkt de door de fabrikant geschatte gemiddelde behandelduur van 180 dagen acceptabel. De totale geneesmiddelenkosten bedragen uitgaande van deze vooronderstelling € 23.000,- per patiënt per jaar.

5.b. Bijzonderheden

De EU-registratieprocedure voor sorafenib is simultaan verlopen met die van sunitinib (Sutent®), eveneens een weesgeneesmiddel. Sunitinib is geregistreerd voor de indicaties gemetastaseerd niercelcarcinoom en gastro-intestinale stroma tumoren (GIST). Chemisch profiel, (hoofd)indicatie, toedieningswijze, werkzaamheid en effectiviteit van sorafenib en sunitinib lijken vooralsnog

vergelijkbaar. Definitieve therapeutische plaatsbepaling van deze twee middelen zal vastgesteld moeten worden middels verder toekomstig klinisch onderzoek. Een belangrijke vergelijkende studie bevindt zich nu (juli 2006) in de patiënteninclusie-fase²⁹. Derhalve is alleen een indirecte vergelijking mogelijk.

Tabel 4. Vergelijking karakteristieken en uitkomsten van studies met sorafenib en sunitinib; studie-identificatienummers staan tussen [].

	Sorafenib [100391] ²⁸ (%)	Sorafenib [11213] ²⁷ (%)	Sunitinib [A6181006] ³⁰ (%)	Sunitinib [RTKC-0511-014] ³¹ (%)
Geslacht				
Man	47 (72)	655 (73)	66 (63)	43 (68)
Vrouw	18 (28)	248 (27)	39 (37)	20 (32)
Leeftijd, jaren, mediaan	59	59	56	60
ECOG Performance Status				
0	36 (55)	429 (48)	57 (54)	34 (54)
1	29 (45)	459 (51)	48 (46)	29 (46)
Aantal aangedane organen				
1	12 (18)	125 (14)	13 (12)	8 (13)
2	22 (34)	260 (29)	38 (36)	16 (25)
≥3	31 (48)	518 (57)	54 (51)	39 (62)
Voorafgaande nefrectomie*	58 (89)	843 (93)	105 (100)	58 (92)
Histologisch clear-cell type carcinoom* ‡	52 (80)	903 (100)	105 (100)	55 (87)
Eerdere radiotherapie	20 (31)	232 (26)	20 (19)	25 (40)
Eerdere behandeling met IL-2 en/of interferon-alfa*†	54 (83)	742 (82)	106 (100)	63 (100)
Beste respons, n (%):	n.v.t.			
Complete respons		1 (<1)	1 (1)	0
Partiële respons		43 (10)	45 (43)	25 (40)
Ziektestabilisatie		333 (74)	23 (22)	17 (27)
Progressieve ziekte of evaluatie niet mogelijk		74 (16)	36 (34)	21 (33)
Mediane progressievrije overleving (maanden)	5,5	5,5	7,8	8,7

* inclusiecriteria studie A6181006; † inclusiecriteria studie RTKC-05111-014; ‡ inclusiecriteria studie 11213

Afgezien van de grootte van de populaties lijken de patiëntenkarakteristieken niet wezenlijk te verschillen. Belangrijkste verschil qua studieopzet is dat de sunitinib onderzoeken eenarmige studies zijn. Opvallend is dat geen van de onderzoeken betrekking heeft op patiënten met de veel voorkomende ECOG performance status 2.

Een aantal kanttekeningen kunnen geplaatst worden bij de vergelijkbaarheid van de uitkomsten: Progressievrije overleving: In studie 100391 (sorafenib) is gebruik gemaakt van een zogenaamde 'randomised discontinuation trial' – studieopzet, hierbij werden na 12 weken behandeling met sorafenib alleen de patiënten met ziektestabilisatie gerandomiseerd (voortzetting behandeling met sorafenib of placebo). De progressievrije overleving is berekend vanaf de randomisatie, leidend tot een relatieve onderschatting van de progressievrije overleving. De mediane progressievrije overleving in de gehele groep (uitgezonderd placebo) bedroeg 29 weken (6,7 maanden). Respons: Het verschil in het percentages patiënten waarbij de ziekte zich stabiliseert tussen sunitinib en sorafenib wordt waarschijnlijk voornamelijk verklaard in de hantering van een strengere definitie van de parameter bij de sunitinib-trials. Hierbij was sprake van ziektestabilisatie als *gedurende ten minste 3 maanden* geen partiële/complete respons noch tumorprogressie optrad.

Conclusie:

Zowel sunitinib als sorafenib lijkt effectief bij de behandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. Opvallend is dat geen van de onderzoeken betrekking heeft op patiënten met de veel voorkomende ECOG performance status 2. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen sorafenib en sunitinib. Van beide middelen is significante (progressievrije-) overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom aangetoond. Sorafenib lijkt op basis van indirecte vergelijking bij de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom een vergelijkbare werkzaamheid en effectiviteit te vertonen als sunitinib. Definitieve uitspraken over de vergelijkbaarheid zijn echter vooralsnog niet mogelijk doordat de onderzoeken niet zondermeer vergelijkbaar zijn, door

bijvoorbeeld verschil in inclusiecriteria, gehanteerde definities wat betreft tumorrespons en progressievrije overleving en studieopzet.

De CFH benadrukt dat een directe vergelijking van beide middelen van belang is voor de definitieve plaatsbepaling van sorafenib en sunitinib.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van sorafenib

6.a. Claim van de fabrikant

Sorafenib voorziet bij de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of indien patiënten niet in aanmerking komen voor deze therapie in een onvervulde behandelbehoefte. De fabrikant is dan ook van mening dat opname van sorafenib op Bijlage 1B van de Regeling Zorgverzekering voor deze indicatie gerechtvaardigd is.

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

Tweedelijnsbehandeling met sorafenib lijkt (progressievrije-)overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom op te leveren. Tegelijkertijd met sorafenib is ook sunitinib voor bovengenoemde indicatie geregistreerd. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen sorafenib en sunitinib en de ervaring met beide middelen is beperkt. Vooralnog lijken de werkzaamheid en het bijwerkingenprofiel van beide middelen vergelijkbaar.

7. CFH-advies

Sorafenib of sunitinib kan worden gebruikt als tweedelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. Zowel sorafenib als sunitinib heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom.

De CFH benadrukt dat een directe vergelijking van beide middelen van belang is voor een definitieve plaatsbepaling. De ervaring met sorafenib is beperkt.

8. Literatuur

1. CBO Conceptrichtlijn Niercelcarcinoom, 2005, Nederlandse Vereniging voor Urologie i.s.m. Vereniging van Integrale Kankercentra.
2. Cohen HT en McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353:2477-90 and N Engl J Med 2006;354:1095-6 [correspondence].
3. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 1996;335:865-875.
4. Pavlovich CP, Schmidt LS, Philips JL. The genetic basis of renal cell carcinoma. Urol Clin N Am 2003;30:437-54.
5. Amato R. Modest effect of interferon alfa on metastatic renal cell carcinoma. Lancet 1999;353:6-7 [comment].
6. Gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie 1989-2003. www.ikcnet.nl.
7. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Lancet 1999;353:14-7.
8. Proleukin® SPC (via <http://www.cbg-meb.nl/nl/gnsmiddl/index.htm>).
9. Roferon-A® SPC (via <http://www.cbg-meb.nl/nl/gnsmiddl/index.htm>).
10. Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M. Prospective randomized trial of interferon- α -2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin Oncol 1999;17:2859-67.
11. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Cochrane Database of Systemic Reviews 2004;3:CD00145.pub2.
12. Hernberg M, Pyrhönen S, Muhonen T. Regimens with or without interferon- α as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma. Immunother 1999;22:145-54.
13. Motzer RJ en Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 2000;163:408-17.
14. Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1993;20:283-95.
15. Law TM, Motzer RJ, Mazumbar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 2005;76:824-32.
16. Vogelzang NJ, Lipton A, Figlin RA, et al. Subcutaneous interleukin-2 plus interferon- α -2a in metastatic renal cancer. J Clin Oncol 1993;11:809-16.
17. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. Oncologist 2006;11:753-64.
18. SPC Nexavar® (via www.emea.eu.int/indexh1.htm).
19. EPAR sorafenib (Sutent®). EMEA, London (www.emea.eu.int/indexh1.htm).
20. Hampton T. Trials probe new agents for kidney cancer. JAMA 2006;296:155-7.

21. EMEA Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Available at <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/020595en.pdf>.
22. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.
23. World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Offset publication, Geneva, Switzerland, 1979.
24. Park JO, Lee SI, Song SY, et al. Measuring response in solid tumors : Comparison of RECIST and WHO response criteria. Jpn J Clin Oncol 2003;33:533-7.
25. James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors : unidimensional versus bidimensional measurement. J Natl Cancer Inst 1999 ;91 :523-8.
26. Ratain MJ en Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. J Clin Oncol 2004;22:4442-5.
27. Ratain MJ, Eisen T, Flaherty KT, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 2505-12.
28. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGETs): a randomized, double-blind placebo-controlled phase III trial of sorafenib, an oral multi-kinase inhibitor in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2006; *under revision*.
29. Clinicaltrials.gov identifier NCT00326898.
30. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006;295:2516-24 [+ editorial pg 2537].
30. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:16-24.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 september 2006.

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

Kostenconsequentieraming van opname van sorafenib (Nexavar®) en sunitinib (Sutent®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel

1. Inleiding

Sorafenib is een inhibitor van verschillende kinasen die zijn betrokken bij tumor proliferatie en tumor angiogenese. Sorafenib is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, na falen van behandeling met interferon- α of interleukine-2 of indien patiënten niet in aanmerking komen voor deze therapie. Sunitinib is geregistreerd voor de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van een behandeling met interferon- α of interleukine-2. Daarnaast is sunitinib ook geregistreerd voor de behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumoren na het falen van behandeling met imatinib als gevolg van resistentie of intolerantie.

Gevorderd niercelcarcinoom is gedefinieerd als gemetastaseerd, lokaal gevorderd, en/of inoperabel niercelcarcinoom. Gevorderd niercelcarcinoom is een ernstige aandoening met een slechte prognose. De mediane overleving bedraagt 6 tot 10 maanden en de 2-jaarsoverleving is 10 tot 20%¹. Bij de behandeling van niercelcarcinoom speelt chirurgie, al dan niet in combinatie met adjuvante therapie, een belangrijke rol. De CBO conceptrichtlijn Niercelcarcinoom geeft een duidelijk overzicht van de behandelmogelijkheden. Nefrectomie is de eerste keus behandeling bij niercelcarcinoom in de stadia I tot en met III. Chemotherapie alleen lijkt weinig of niet effectief bij niercelcarcinoom. Aanbevolen wordt om patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom voornamelijk slechts in studieverband te behandelen met cytostatica. Op dit moment zijn er drie categorieën systemische therapie die kunnen worden ingezet bij gevorderd niercelcarcinoom: cytokinetherapie met interferon- α , interleukine-2, of een combinatie hiervan¹.

Gastro-intestinale stromatumoren zijn de meest voorkomende non-epitheel tumoren van het maagdarmkanaal. Een gebrek aan duidelijke diagnostische criteria hebben in het verleden tot een grote variabiliteit geleid in de naamgeving van deze tumoren. Patiënten met gastro-intestinale stromatumoren hebben op het moment van diagnose maagdarmlaedingen en pijn/dyspepsie en hebben vaak al metastasen. De standaardbehandeling van gastro-intestinale stromatumoren is imatinib (Glivec®)⁶.

2. Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Gevorderd niercelcarcinoom

De incidentie van niercelcarcinoom bedraagt in Nederland ruim 1500 patiënten per jaar in 2003². De incidentie van niercelcarcinoom is de laatste 17 jaar met bijna 200 patiënten per jaar toegenomen. Jaarlijks wordt bij circa 300 patiënten die voor het eerst gediagnosticeerd worden met niercelkanker de diagnose gevorderd niercelcarcinoom gesteld². Van de patiënten die bij het stellen van de diagnose nog geen gevorderd niercelcarcinoom hebben ontwikkeld komt circa 90% in aanmerking voor nefrectomie³ (n=1080). De overige 10% komt na verloop van tijd ook in aanmerking voor immuuntherapie (n=120). Van de patiënten die nefrectomie ondergaan ontwikkelt tot 50% op enig moment alsnog gemetastaseerd niercelcarcinoom⁴ (n=540). In totaal zijn er circa 960 patiënten (120 + 540 + 300) per jaar met gevorderd niercelcarcinoom die in aanmerking komen voor farmacotherapie met sorafenib of sunitinib. Volgens de fabrikanten zullen echter niet al deze patiënten ook daadwerkelijk met sorafenib of sunitinib behandeld worden. Beide fabrikanten geven aan dat deze patiënten niet behandeld zal worden vanwege deelname aan klinische studies, uitval door intolerantie of gebrek aan respons of een slechte performance status. De fabrikant van sunitinib schat dat 70% van deze patiënten in aanmerking komen, de fabrikant van sorafenib houdt het op 30%. Opvallend is het verschil in percentage dat in klinische studies behandeld wordt, de fabrikant van sorafenib schat dat dit 70% is, de fabrikant van sunitinib houdt het op 5%. In deze KCR is de schatting van de fabrikant van sorafenib aangehouden. Hierdoor bedraagt het aantal patiënten wat naar schatting voor behandeling met sorafenib of sunitinib in aanmerking komt op circa 670.

Als eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom komt immuuntherapie met interleukine-2 en/of interferon- α in aanmerking. Op basis van een niet nader gespecificeerd marktonderzoek van de fabrikant van sorafenib schat de fabrikant dat 30 tot 50% van de patiënten in aanmerking komen voor behandeling met immuuntherapie. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een gemiddelde schatting van 40% (n=269).

Deze relatief lage schatting van het percentage patiënten dat voor immuuntherapie in aanmerking komt wordt ondersteund door de bescheiden plaats van deze therapieën in de conceptrichtlijn "Niercelcarcinoom" van het CBO.

Circa 60% van de patiënten met gevorderd niercelcarcinoom komt voor behandeling met sorafenib of sunitinib in aanmerking omdat deze patiënten niet met immuuntherapie behandeld kunnen worden (n=403). Van de patiënten die wel met immuuntherapie behandeld worden heeft circa 85% geen respons op immuuntherapie en komen daarmee in aanmerking voor behandeling met sunitinib of sorafenib (n=229). In totaal komen er jaarlijks circa 630 patiënten met gevorderd niercelcarcinoom voor behandeling met sunitinib of sorafenib in aanmerking.

Gastro-intestinale stromatumoren

De incidentie van gastro intestinale stromatumoren bedraagt in Nederland circa 12,7 personen per miljoen inwoners per jaar⁵. In Nederland wordt de diagnose naar schatting circa 210 keer gesteld. De fabrikant schat dat de behandeling met imatinib in circa 50% van de gevallen faalt tengevolge van intolerantie of niet meer reageren op de behandeling. Volgens door de CFH geraadpleegde experts ligt dit percentage hoger en zal bij bijna alle patiënten behandeling met imatinib uiteindelijk falen. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met sunitinib bedraagt dan circa 105. In de huidige praktijk worden patiënten die niet meer reageren op de behandeling met imatinib volgens de fabrikant vaak behandeld met een dubbele dosis imatinib. Naar schatting van een door de CFH geraadpleegde oncoloog ontvangt circa 25% van de patiënten een dubbele dosis imatinib gedurende zes maanden. 75% van de patiënten bij wie een behandeling met een dubbele dosis imatinib wordt ingezet zal vanwege de bijwerkingen of progressie niet langer dan gemiddeld 3 maanden behandeld worden met een dubbele dosis imatinib. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een gemiddelde behandelduur van 4 maanden. Volgens de fabrikant bedraagt het maximale aantal patiënten dat voor gastro intestinale stromatumoren met sunitinib behandeld gaan worden maximaal 55 vanwege het feit dat er studies gaande zijn waarbinnen patiënten met gastro intestinale stromatumoren worden behandeld, kwantitatieve onderbouwing hiervoor ontbreekt echter. In deze KCR wordt uitgegaan van een gemiddelde schatting van 80 patiënten.

2.2 Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosis sorafenib bedraagt tweemaal daags 400 mg. De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er medisch baat bij heeft of totdat zich onacceptabele toxiciteit voordoet. De fabrikant schat dat de gemiddelde behandelduur 6 maanden bedraagt. In de praktijk kan op individueel niveau sterk van deze behandelduur afgeweken worden. Aangezien in de fase-III studie met sorafenib de mediane progressievrije overleving 168 dagen betrof lijkt een gemiddelde van 180 dagen per patiënt een redelijke schatting. Het is echter waarschijnlijk dat patiënten levenslang met een van beide middelen behandeld zullen worden. Volgens de fabrikanten van sunitinib en sorafenib bedraagt de mediane overleving echter circa 16 tot 19 maanden. Exacte gegevens over de gemiddelde overleving ontbreken echter. Volgens de fabrikant van sorafenib zal behandeling niet levenslang plaatsvinden, de fabrikant baseert zich hierbij op de in een registratiestudie gehanteerde behandelingschema waarbij bij progressie de behandeling werd gestaakt. Het is echter de vraag of in de praktijk dit uitgangspunt wordt overgenomen. In deze KCR wordt uitgegaan van een schatting van de gemiddelde behandelduur van 11 maanden.

Sunitinib wordt toegediend in een dosering van 50 mg per dag gedurende vier opeenvolgende weken, gevolgd door een rustperiode van twee weken. Bij falen van de therapie is het mogelijk dat patiënten overgezet worden op de andere kinaseninhibitor. Aangezien beide middelen min of meer hetzelfde kosten wordt hier in deze KCR verder geen rekening gehouden. Ook bestaat de mogelijkheid dat in de praktijk een hogere dosering toegepast zal worden. De kosten kunnen hierdoor hoger uitvallen dan in deze kostenconsequentieraming geraamd. Voor de indicatie gastro-intestinale stromatumoren wordt uitgegaan van een gemiddelde behandelduur van 4 maanden wat neerkomt op een gemiddeld aantal cycli sunitinib van 2,9.

2.3 Kosten

Sorafenib kost € 31,95 per tablet van 200 mg (A.I.P.). Gemiddeld kost een behandeling met sorafenib € 135,43 per dag (O.b.v. 1 voorschrift per maand, incl. BTW, afleververgoeding en clawback). Een behandeling van 11 maanden dagen kost € 44 692,-.

Sunitinib kost € 179,59 per capsule van 50 mg, €89,90 per capsule van 25 mg en €44,90 per capsule van 12,5 mg. De geregistreerde dosis sunitinib bedraagt 50 mg per dag gedurende vier opeenvolgende weken. Deze periode wordt gevolgd door een rustperiode van twee weken. In totaal duurt een complete cyclus 6 weken. Gemiddeld kost een behandeling met sunitinib € 190,35 per behandeldag (O.b.v. 1 voorschrift per maand, incl. BTW, afleververgoeding en clawback). Een gemiddelde behandeling van 11 maanden met 7,9 cycli kost € 42.105,-

Behandeling met een dubbele dosis imatinib (800 mg per dag) kost per dag €173,03. Per maand bedragen deze kosten € 5.191,- en per 11 maanden dagen € 57 101,-. In deze kostenconsequentieraming is gerekend met een gemiddelde behandelduur van 4 maanden welke € 20.764,- kost.

3. Kostenconsequentieraming

In totaal komen er per jaar naar schatting circa 630 patiënten met gevorderd niercelcarcinoom in aanmerking voor behandeling met sunitinib of sorafenib. Het is niet mogelijk om te voorspellen welk gedeelte van de patiënten met sorafenib behandeld zal gaan worden en welk gedeelte met sunitinib. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een verhouding van 50-50. De totale kosten voor sunitinib voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom bedragen met deze aanname circa 13,3 miljoen euro. Voor sorafenib bedragen de verwachte kosten dan circa 14,1 miljoen euro.

Voor de behandeling van gastro-intestinale stromatumoren met sunitinib komen per jaar circa 80 patiënten in aanmerking. De kosten van sunitinib bedragen bij een behandelduur van gemiddeld 4 maanden 1,2 miljoen euro. Omdat deze patiënten niet worden behandeld met een dubbele dosis imatinib treedt er een besparing op van circa € 460.000,-

Aangezien het niet waarschijnlijk is dat de maximale marktpenetratie in het eerste jaar bereikt zal worden zijn in onderstaande tabel de kosten voor sorafenib en sunitinib weergegeven voor de komende drie jaar. Hierbij wordt aangenomen dat 33% van de potentiële patiëntenpopulatie in het eerste jaar na eventuele opname van sunitinib en sorafenib in het GVS met een van beide middelen behandeld zal worden, 66% in het tweede jaar en 100% in het derde jaar.

Tabel 1: *Overzicht kosten sorafenib en sunitinib, één tot drie jaar na opname in het GVS.*

Jaar na opname in het GVS. (% marktpenetratie)	Meerkosten gebruik van sorafenib bij gevorderd niercelcarcinoom (miljoen euro's)	Meerkosten gebruik van sunitinib bij gevorderd niercelcarcinoom (miljoen euro's)	Minderkosten gebruik van sunitinib bij gastro-intestinale stromatumoren. (miljoen euro's)
Jaar 1 (33%)	4,7	4,4	0,15
Jaar 2 (66%)	9,4	8,9	0,31
Jaar 3 (100%)	14,1	13,3	0,46

De hier gepresenteerde schattingen zijn vrij onzeker omdat niet exact bekend is hoe lang patiënten gemiddeld behandeld zullen worden. De hier gepresenteerde schatting kan dan ook gezien worden als een schatting van de maximale kosten van gebruik van sorafenib en sunitinib. Het is waarschijnlijk dat sorafenib en sunitinib ook werkzaam blijken bij andere indicaties, zo loopt er in de Verenigde Staten een registratieaanvraag voor gebruik bij melanomen en wordt ook onderzoek gedaan naar toepassing van beide middelen in eerdere lijnen van behandeling. Dit gebruik buiten de indicatie waarvoor de middelen nu zijn geregistreerd leidt tot aanzienlijke extra meerkosten. Ook het eventueel overstappen van sorafenib op sunitinib, of vice versa, wanneer een van beide therapieën faalt, kan leiden tot extra meerkosten. Hetzelfde geldt voor het gebruik, van hogere doseringen (dosisescalatie). Daar staat tegenover dat vanwege het (onbekende) behandelen van deze patiënten in klinische studies het gebruik de komende jaren lager zal uitvallen dan hier geraamd.

4. Conclusies

Opname van sunitinib en sorafenib in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Wanneer alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met één van beide middelen ook daadwerkelijk worden behandeld bedragen de maximale kosten 14,1 miljoen voor sorafenib en 13,3 miljoen voor sunitinib, drie jaar na eventuele opname in het GVS. Met het gebruik van sunitinib bij gastro-intestinale stromatumoren kan worden bespaard op de behandeling met imatinib. Behandeling van gastro-intestinale stromatumoren met sunitinib is hierdoor nagenoeg kostenneutraal.

Een onzekere factor in deze kostenconsequentieraming is de gemiddelde behandelduur. Wanneer in de praktijk de behandeling gemiddeld langer dan 11 maanden wordt voorgezet stijgen de meerkosten. Mocht in de praktijk de gemiddelde behandelduur lager uitvallen dan dalen de meerkosten.

5. Referenties

1. Farmacotherapeutisch Rapport sorafenib (Nexavar®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.
2. Gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie uit 1989- 2003. www.ikcnet.nl
3. Niertumorbehandelingsdata VIKC Noord-Holland/Flevoland, data in dossier.
4. Porta C. et.al: Gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with immunotherapy-resistant advanced renal cell carcinoma: final results of a single-institution Phase II study Cancer. 2004 May 15;100(10):2132-8.
5. Goettsch WG ea. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. Eur J Cancer 41:2868-72.
6. Farmacotherapeutisch Rapport sunitinib (Sutent®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.