

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/26083347

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

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Beoordeling sunitinib (Sutent®)

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 Sutent® (sunitinib). Aan de fabrikant van Sutent® heeft u vrijstelling verleend voor het uitvoeren van een farmaco-economisch onderzoek. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond, de overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport (06/25).

Sunitinib (Sutent®) is geregistreerd als weesgeneesmiddel voor:

- a) de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van een behandeling met interferon-alfa of interleukine-2;
- b) de behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumoren (GIST) na het falen van behandeling met imatinibmesylaat, als gevolg van resistentie of intolerantie.

CFH beoordeling

Na de inhoudelijke beoordeling is de CFH is tot de conclusie gekomen dat de toepassing van sunitinib een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom waarbij behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 niet succesvol of niet geïndiceerd is. Het gebruik van sunitinib heeft op basis van het te verwachten levensverlengende effect een therapeutische meerwaarde bij het merendeel van de patiënten met gastro-intestinale stromatumoren, die progressie vertonen tijdens behandeling met imatinib of intolerant zijn voor deze behandeling. Verder heeft de Commissie geoordeeld dat sunitinib onderling vervangbaar is met sorafenib (Nexavar®), eveneens een nieuw geneesmiddel voor de indicatie niercelcarcinoom, waarvan de beoordeling nu ook is afgerond. Sunitinib kan samen met sorafenib 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 sunitinib voor de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom geschat op 13,3 miljoen euro per jaar, drie jaar na eventuele opname in het GVS. Het toepassen van sunitinib bij gastro-intestinale stromatumoren is nagenoeg kostenneutraal, omdat hiermee kosten kunnen worden bespaard op de behandeling met imatinib.

Het toepassen van deze categorie van geneesmiddelen (de zogenaamde tyrosinekinaseremmers) bij niercelcarcinoom en gastro-intestinale stromatumoren is een nieuwe behandelingsmogelijkheid. Door de beperkte ervaring met deze middelen zijn er veel onzekerheden rondom de inzet in de praktijk. Deze onduidelijkheden betreffen onder meer het type en het aantal patiënten dat behandeld zal gaan worden met sunitinib, de plaats van het middel in de praktijk en de daadwerkelijk gebruikte dosering. Ook zijn de veiligheid en werkzaamheid van sunitinib bij kinderen en jongeren (<18 jaar) onvoldoende onderzocht. Daarnaast is niet zeker of en in welke mate sunitinib als alternatief voor de goedkopere standaardbehandeling van interferon-alfa, interleukine-2 wordt toegepast, dan wel dat het als additionele therapie zal worden ingezet. Het bijwerkingenprofiel lijkt minder ongunstig dan dat van interleukine-2 (bij gevorderde en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom) en vergelijkbaar met het profiel van imatinib (bij gastro-intestinale stromatumoren). Belangrijke informatie die nog ontbreekt zijn lange-termijn toxiciteitsdata en gegevens met betrekking tot cardiovasculaire veiligheid. Vanwege de beperkte ervaring met sunitinib kan het optreden van andere bijwerkingen niet worden uitgesloten. Onder ander om deze redenen is het toepassen van sunitinib 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) en de patiëntenvereniging (Life Raft Group Nederland). Deze partijen zouden daarom het liefst zien dat het toepassen van sunitinib 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. Sunitinib kan opgenomen worden op bijlage 1A en 2 van de Regeling zorgverzekeringen. Het CVZ stelt voor de nadere voorwaarden op bijlage 2 als volgt te formuleren:

44. Sunitinib

Voorwaarden:

Uitsluitende voor een verzekerde:

- a) 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, of
- b) met een niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumor, als tweedelijnsbehandeling na het falen van een behandeling met imatinib.

Hoogachtend,

College voor zorgverzekeringen

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

dr. P.C. Hermans
Algemeen Directeur

Rapport

CFH-rapport 06/25

sunitinib (Sutent®)

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

26076149

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.	sunitinib (Sutent®)
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 Sutent®

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 sunitinib.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. sunitinib (Sutent®)

Samenstelling

Capsule: 12,5 mg, 25 mg of 50 mg sunitinibmalaat.

Geregistreerde indicaties

- Behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2.
- Behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST) na falen van behandeling met imatinibmesilaat als gevolg van therapieresistentie of intolerantie.

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 indicaties hebben als sunitinib; te weten de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 en de behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST) na falen van behandeling met imatinibmesilaat als gevolg van therapieresistentie of intolerantie.

Sunitinib is daarom niet onderling vervangbaar met enig ander in het *huidige* GVS opgenomen geneesmiddel.

Simultaan met sunitinib is echter ook sorafenib (Nexavar®) geregistreerd met dezelfde hoofdindicatie, namelijk de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom, na falen of niet mogelijk zijn van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2. Beide middelen zijn erkend als weesgeneesmiddel door de EMEA.

Conclusie: sunitinib en sorafenib hebben een gelijksoortig indicatiegebied.

<i>Gelijke toedieningsweg</i>	Sunitinib en sorafenib worden beide oraal toegediend. Conclusie: sunitinib en sorafenib hebben een gelijke toedieningsweg.
<i>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</i>	Sunitinib en sorafenib zijn beide bestemd voor volwassenen. Conclusie: sunitinib en sorafenib zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.
<i>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</i>	<p>De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op de farmacotherapeutische rapporten van sunitinib en sorafenib.</p> <p>Zowel sunitinib als sorafenib remt meerdere receptortyrosinekinasen die betrokken zijn bij tumorgroei, pathologische angiogenese en metastatische progressie van kanker.</p> <p>Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen sunitinib en sorafenib. Van beide middelen is significante (progressievrije-) overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom aangetoond. Sunitinib lijkt op basis van indirecte vergelijking bij de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom een vergelijkbare werkzaamheid en effectiviteit te vertonen als sorafenib. 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 sunitinib komt grotendeels overeen met dat van sorafenib. De meest voorkomende ernstige bijwerking bij beide middelen was hypertensie. De verwachting is dat langdurig gebruik van zowel sunitinib als sorafenib 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 cardiovasculaire toxiciteit. De CFH benadrukt dat een directe vergelijking van beide middelen van belang is voor de definitieve plaatsbepaling van sunitinib en sorafenib. Conclusie: er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen sunitinib en sorafenib.</p>

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

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

2.a.5. Standaarddosering

Er is voor sunitinib geen defined daily dose (DDD) vastgesteld.

De fabrikant stelt een standaarddosis van 50 mg eenmaal daags voor gedurende 4 weken, gevolgd door 2 weken rust, voor, overeenkomend met de aanbevolen dagdosering in de SPC. De gemiddelde dagdosering komt hiermee op 33,33 mg. De CFH is het eens met de voorgestelde dosis zoals beschreven in de SPC en hanteert een standaarddosis van 33,33 mg sunitinib per dag.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

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

2.a.7. Literatuur

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

3. Conclusie

Sunitinib is onderling vervangbaar met sorafenib. Sunitinib (Sutent®) en sorafenib (Nexavar®) kunnen in een nieuw te vormen cluster worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddosis van resp. 33,33 mg en 800 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 sunitinib (Sutent®) bij de indicaties gemetastaseerd/gevorderd niercelcarcinoom en gastro-intestinale stromatumoren (GIST)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sunitinibmalaat (Sutent®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de best mogelijke ondersteunende zorg ('best supportive care'). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Tweedelijnsbehandeling met sunitinib lijkt (progressievrije-)overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom op te leveren. Een toekomstige directe vergelijking met sorafenib is van belang voor de definitieve plaatsbepaling van beide producten. Klinische studies tonen aan dat het gebruik van sunitinib een effectieve behandeling is voor patiënten met gastro-intestinale stromaceltumoren die progressie vertonen tijdens behandeling met imatinibmesilaat of intolerant waren voor deze behandeling. Belangrijke informatie over het gebruik van sunitinib die nog ontbreekt zijn lange-termijn toxiciteitsdata en gegevens met betrekking tot cardiovasculaire veiligheid. De ervaring met sunitinib is beperkt.

Eindconclusie therapeutische waarde

De toepassing van sunitinib 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.

Het gebruik van sunitinib heeft op basis van het te verwachten levensverlengende effect een therapeutische meerwaarde bij het merendeel van patiënten met GIST die progressie vertonen tijdens behandeling met imatinibmesilaat of intolerant zijn voor deze behandeling.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Sutent® (sunitinib)
<i>Samenstelling</i>	12,5 mg, 25 mg of 50 mg sunitinibmalaat per capsule
<i>Geregistreerde indicatie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2. • Behandeling van patiënten met niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST) na falen van behandeling met imatinibmesilaat als gevolg van therapieresistentie of intolerantie.
<i>Dosering</i>	Aanbevolen doseringsschema: 50 mg eenmaal daags gedurende 4 weken, gevolgd door 2 weken rust (4/2 schema) in herhaalde 6-wekelijkse kuren.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Sunitinib remt meerdere receptortyrosinekinasen (RTKs) 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

3.a.1. Gemetastaseerd niercelcarcinoom

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 bijniëren.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 tenminste 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 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 responspercentage, 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 ambuland; 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 conceptractlijn 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 monotherapiearm (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 een WHO performance score van 0-2 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-retinoïc acid aan therapie met interferon-alfa biedt 4 maanden winst in overleving boven therapie met interferon-alfa alleen, maar 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 conceptractlijn 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.a.2. Gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST)

Gastro-intestinale stromaceltumor (GIST) is een tamelijk zeldzame vorm van wekedelensarcoom en vormt de meest voorkomende vorm van een niet-epitheliale solide tumor in de tractus digestivus. GISTs vormen een heterogene groep tumoren, die evenals de interstitiële cellen van Cajal¹³ afkomstig zijn van de mesenchymale stamcellen. De interstitiële cellen van Cajal worden beschouwd als de pacemakercellen voor de autonome bewegingen van het maagdarmsstelsel, zoals de peristaltiek. Lange tijd werd verondersteld dat GIST, evenals de meeste andere gastro-intestinale mesenchymale tumoren, uitgaat van gladde spiercellen. De afgelopen jaren is de kennis van de pathofysiologie, genetica en moleculaire biologie van GIST snel toegenomen. GIST is echter heterogeen qua morfologie, immunohistochemie en ultrastructuur. GIST heeft een tot nu toe matig begrepen oorsprong, cellulaire differentiatie en biologisch gedrag. GIST kan in de gehele tractus digestivus optreden, maar wordt voornamelijk aangetroffen in de maag (50-60%) en dunne darm (20-30%). Minder frequent treedt GIST op in het colon/rectum (10%), de oesofagus (5%) en het mesenterium, omentum of retroperitoneum (<10%).^{14, 15}

GIST is vaak goed afgrensbaar en vertoont soms een pseudo-kapsel. Omdat de tumoren vaak submucosaal of intramuraal gelegen zijn, worden ze veelal niet bij endoscopie ontdekt, maar pas (bij toeval) na radiologisch onderzoek, op een CT-scan of peroperatief. Daarbij kunnen GISTs solide, maar ook vaak necrotisch of zelfs cysteus imponeren.

Indien de GIST een dusdanige grootte bereikt dat deze symptomatisch wordt, betreffen de klachten vaak buikpijn, bloedverlies c.q. melaena of ileusklachten. Bij presentatie heeft ongeveer de helft van de patiënten metastasen, met name in de lever (65%) en het peritoneum (21%) maar ook in de lymfklieren, botten en longen.¹⁶ Grofweg een schatting van het risico van metastasering is mogelijk op basis van tumorgrootte en mitotische index.¹⁷

Indien resectie mogelijk is, bestaat de primaire behandeling uit chirurgie. Desondanks recidiveert of metastaseert de tumor bij 44 tot 80% van de geopereerde patiënten.¹⁸

De exacte *incidentie* van GIST is niet bekend, dit komt mede doordat de diagnose pas sinds 1998 welomschreven is. Een Nederlands epidemiologisch onderzoek gebaseerd op gegevens in de PALGA-database (een nationaal registratienetwerk van histo- en cytopathologie) laat een incidentie zien van 12 per miljoen inwoners,¹⁹ overeenkomend met ongeveer 200 nieuwe patiënten per jaar. GIST komt het meest voor bij volwassenen op middelbare leeftijd (40-60 jaar). De incidentie is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Er zijn geen gegevens over de *prevalentie* in Nederland bekend.

De mediane overleving na primaire chirurgie bedraagt 66 maanden, de 5-jaarsoverleving bedraagt ongeveer 55%.²⁰ Inoperabel, recidiverend of gemetastaseerd GIST gaat samen met significante morbiditeit en kent een relatief snel fataal beloop. De mediane overleving bedraagt minder dan twee jaar vanaf het moment van metastasering.^{15, 18}

Standaardchemotherapie, zoals gegeven bij weke delen sarcomen, bestaande uit doxorubicine en/of ifosfamide is niet effectief (respons < 5%), terwijl het nut van radiotherapie evenmin bewezen is.¹⁸

Imatinib

Met de introductie van de tyrosinekinaseremmer van receptoren voor groeifactoren, imatinib (Glivec®), ontstond een nieuwe, de eerste niet-chirurgische, behandelingsmogelijkheid voor patiënten met inoperabele, gemetastaseerde en/of recidiverende GISTs.²¹

Ondanks de goede resultaten met imatinib (>50% objectieve respons)²², verdraagt ongeveer 7% van de patiënten de behandeling met imatinib niet.²³ Daarnaast vertoont 11-15% primaire resistentie. Bij de meeste patiënten ontwikkelt zich secundaire resistentie, gedefinieerd als ziekte progressie na een aanvankelijke objectieve respons. Hoewel weinig gepubliceerde lange-termijndata beschikbaar zijn betreffende GIST patiënten die behandeld zijn met imatinib is reeds bekend dat falen van de behandeling optreedt bij ongeveer 70% van de totale patiëntenpopulatie.

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).

3.b.1. Gemetastaseerd en/of gevorderd niercelcarcinoom

Tabel 1. Overzicht responspercentages systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom

	Aantal patiënten	Aantal studies	ORR, %	Referentie
Chemotherapie	1347	51	5	Motzer en Russo, 2000 ²⁴
Interferon-alfa	1042	29	12	Wirth, 1993 ²⁵
IL-2 high-dose, bolus	537	10	19] Law et al, 1995 ²⁶
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 ²⁷

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 cytokine-therapie.

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 de definitieve plaatsbepaling 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 prostaatacinoom.²⁸

3.b.2. GIST

Er bestaat geen evidence-based standaardbehandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde gastro-intestinale stromatumoren (GIST) na falen van behandeling met imatinibmesilaat als gevolg van therapieresistentie (primair of secundair) of intolerantie. De gebruikelijke behandeling is palliatief en bestaat uit de best mogelijke ondersteunende zorg ('best supportive care'). Derhalve is voor de bepaling van de therapeutische waarde vergeleken met de beste ondersteunende zorg.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR¹⁴ 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: gastrointestinal stromal tumors AND sunitinib; GIST AND sunitinib; advanced OR metastatic renal cell carcinoma AND sunitinib AND/OR sorafenib; kidney cancer AND sunitinib AND/OR sorafenib. De search leverde één aanvullend artikel op, met overigens geen consequenties voor de beoordeling van de therapeutische waarde.²⁹

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid & effectiviteit

Criteria

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.³⁰ 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 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 tumor grootte als therapeutische respons te bepalen zijn de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) en WHO richtlijnen.^{31,32} 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.³³⁻³⁵

4.a.1. Gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom

Het klinische onderzoeksprogramma voor gevorderd/gemetastaseerd niercelcarcinoom bestond uit twee open, eenarmige fase II studies, namelijk een initiële studie, **RTKC-0511-014**³⁶, en een bevestigende studie, **A6181006**.³⁷ Na de goede resultaten van de initiële studie (40% overall respons percentage, mediane tijd tot progressie: 8,7 maanden) is om ethische redenen aansluitend geen fase III placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd. Na overleg met de FDA destijds werd een tweede bevestigende fase II studie opgezet in 11 centra, **studie A6181006**.

In de studies zijn patiënten met gemetastaseerd en/of lokaal gevorderd niercelcarcinoom geïnccludeerd die refractair hadden gereageerd op voorgaande cytokinebehandelingen. De volgende inclusiecriteria werden gehanteerd: histologische bevestiging van niercelcarcinoom (in **studie A6181006** het heldercellige subtype), meetbare ziekte met de aanwezigheid van metastasen, falen van voorgaande cytokinetherapie vanwege progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit, ECOG performance status 0 of 1, normaal serum amylase en lipase, een normale ACTH stimulatietest en adequate hematologische-, lever-, nier- en hartfunctie. Bovendien was in **studie A6181006** eerdere nefrectomie een vereiste. Patiënten met hersenmetastasen, cardiale dysrhythmieën, verlenging van QTc interval of enig ander significant hartprobleem gedurende de voorafgaande 12 maanden werden uitgesloten. Startdosering van sunitinib in beide studies was 50 mg per dag volgens het 4/2 schema.

Tabel 2. Respons van behandeling met sunitinib in fase II studies (effectmaten volgens RECIST)

Studie	N	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	SD \geq 3 mnd (%)	PD, SD<3mnd, of geen evaluatie mogelijk (%)
Studie RTKC-0511-014 ³⁵	63	40	0	40	27	33
Studie A6181006 ³⁶	105	44	1	43	22	34
Gepoolde analyse	168	42	<1	42	24	34

Werkzaamheid van sunitinib in beide studies staat weergegeven in bovenstaande tabel.

In **studie RTKC-0511-014** was de mediane tijd tot progressie 8,7 maanden en de mediane overleving 16,4 maanden.

In **studie A6181006** was de mediane progressievrije overleving 8,3 maanden voor patiënten behandeld met sunitinib, de mediane overleving is nog niet bereikt. De overleving na 6 maanden is 79%. Deze twee uitkomstmaten (TTP en PFS) zijn vergelijkbaar, het enige verschil is dat bij het berekenen van de tijd tot tumorprogressie de patiënten die overlijden zonder tumorprogressie gecensureerd zijn, terwijl deze patiënten (elk overlijden tengevolge welke oorzaak dan ook) wel bijdragen aan de teller van de progressievrije overleving.

Bij een gepoolde analyse van beide studies (168 patiënten) bedroeg de mediane progressievrije overleving 8,2 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval 7,8-10,4 maanden).

Conclusie:

Tweedelijnsbehandeling met sunitinib lijkt overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom op te leveren. Evaluatie van behandelingseffecten in termen van tijdgerelateerde eindpunten is echter gecompliceerd bij niet-gerandomiseerde, niet placebo-gecontroleerde studies. Daarom heeft de CHMP de Oncology Scientific Advisory Group geraadpleegd. Deze adviesgroep concludeerde dat de fase II studies voldoende overtuigend het positieve klinische effect van sunitinib hebben aangetoond.¹⁴

4.a.2. GIST

Het klinische onderzoeksprogramma voor sunitinib bij GIST omvat twee studies.¹⁴

Studie A6181004 is een fase III, gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met imatinib-refractaire of -intolerante GIST. Circa 80% van de geïnccludeerde

patiënten had secundaire resistentie ontwikkeld, de overige patiënten waren primair therapieresistent of verdroegen het middel niet. Het primaire eindpunt in deze studie was tijd tot progressie. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving, totale overleving, objectieve responspercentages, en responsduur. Respons en progressie zijn beoordeeld volgens de RECIST criteria. De startdosering was 50 mg sunitinib per dag in een zogenaamd 4/2 schema (4 weken sunitinib, 2 weken rustperiode per cyclus). De eerste geplande interim-analyse werd uitgevoerd nadat 50% van het benodigde aantal progressieve events (218) had plaatsgevonden. Resultaten staan beschreven in onderstaande tabel.

Het risico om te overlijden was tweemaal groter voor patiënten in de placebo-arm in vergelijking tot patiënten in de sunitinib-arm. Het overlevingsvoordeel van sunitinib treedt relatief snel op aangezien de Kaplan-Meier curven al na 5 weken behandeling uiteen gaan. De mediane overleving is nog niet bereikt ten tijde van de analyse. Het onafhankelijke Data Safety Monitoring Board concludeerde dat een positief resultaat wat betreft het primaire eindpunt was bereikt evenals het aantonen van overlevingswinst. Op basis hiervan werd geadviseerd de studie te openen en alle patiënten sunitinib aan te bieden.

Tabel 3. Resultaten effectiviteitsstudie A6181004 bij patiënten met GIST

Parameter	Behandeling (randomisatie 2:1)	
	Sunitinib 50mg/d (4/2 schema, N=207)	Placebo (N=105)
Ziekteprogressie (%)	82 (39,6)	67 (63,8)
Tijd tot tumorprogressie (weken) mediaan, [95% BI] Hazard Ratio [95% BI] p-waarde	27,3 [16,0-32,1] 0,329 [0,233-0,466] <0,001	6,4 [4,4-10,0]
Totale responspercentage [95% BI]	6,8 [3,7-11,1]	0
Progressievrije overleving (weken) mediaan, [95% BI] Hazard Ratio [95% BI] p-waarde	24,6 [12,1-28,3] 0,333 [0,238-0,467] <0,001	6,4 [4,4-10,0]
Algehele overleving* Hazard Ratio [95% BI] p-waarde	0,491 [0,290-0,831] 0,007	

Afkorting: BI; betrouwbaarheidsinterval

* mediane overall overleving is nog niet bereikt in beide studiearmen

Studie RTKC-0511-013 is een fase I/II open éénarmige studie, eveneens uitgevoerd bij patiënten met imatinib-resistente of -intolerante GIST. De beschreven effectiviteitsdata zijn afkomstig van 55 patiënten gebaseerd op het fase II deel van de studie (behandeling volgens 4/2 schema). De resultaten van deze studie kwamen overeen met de data vanuit de bevestigende studie met een mediane tijd tot tumorprogressie van 34,0 weken, een mediane progressievrije overleving van 34,0 weken.

Conclusie:

Klinische studies tonen aan dat het gebruik van sunitinib een effectieve behandeling is voor patiënten met GIST die progressie vertonen tijdens behandeling met imatinibmesilaat of intolerant waren voor deze behandeling.

4.b. Bijwerkingen

4.b.1. Gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom^{14,36,37}

De meest waargenomen bijwerkingen in de studies met sunitinib zijn licht of matig van ernst. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen betroffen vermoeidheid, diarree, misselijkheid en stomatitis. Daling in linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) werd waargenomen bij 7 patiënten (11%) in de initiële studie en 8 (5%) patiënten in de bevestigende studie. Eén patiënt was symptomatisch (dyspnoe). Er werd geen hartfalen geconstateerd en de dalingen in LVEF waren niet cumulatief. De situatie verbeterde vaak tijdens continueren van de sunitinib behandeling. Myelosuppressie werd geobserveerd, met ernstige tot zeer ernstige (<500 neutrofielen/mm³) neutropenie bij 13% van de patiënten. Koorts of sepsis werden niet waargenomen. Hematologische bijwerkingen waren reversibel (gedurende twee weken rustperiode) en niet cumulatief. Hyperlipasemie en hyperamylasemie werden ook waargenomen, maar zonder enige klinische symptomen van pancreatitis.

4.b.2. GIST¹⁴

In het fase I/II onderzoek (studie RTKC-0511-013) waren de meest voorkomende lichte of matige bijwerkingen vermoeidheid, diarree en verkleuring van de huid. De meest voorkomende ernstige tot zeer ernstige bijwerking was hypertensie (17%). Deze was in het algemeen goed te behandelen met bloeddrukverlagende medicijnen en/of dosisreductie of uitstel van de behandeling.

In het fase III onderzoek (studie A6181004) waren de meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen vergelijkbaar met die in studie RTKC-0511-013 (vermoeidheid, diarree, misselijkheid, gevoelige mond en huidverkleuring). De meest frequente ernstige bijwerkingen betroffen vermoeidheid en het palmar-plantair erythrodysesthesie syndroom. In het fase III onderzoek trad bij 4% van de behandelde patiënten ernstige hypertensie op. Hematologische bijwerkingen waren relatief licht bij patiënten die werden behandeld met sunitinib. Ernstige neutropenie werd waargenomen bij 8% van de patiënten, anemie bij 4% en trombocytopenie bij 5%. De incidentie van anemie was gelijk in de sunitinib- en de placebogroep.

4.b.3. Solide tumoren (als gehele groep)^{14,38}

De belangrijkste met de behandeling samenhangende ernstige ongewenste voorvallen die verband houden met het gebruik van sunitinib bij patiënten met solide tumoren waren longembolie (1%), trombocytopenie (1%), tumorbloeding (0,9%), neutropenie gepaard gaande met koorts (0,4%) en hypertensie (0,4%). De meest voorkomende bijwerkingen (ervaren door ten minste 20% van de patiënten) omvatten: vermoeidheid, maagdarfstoornissen (diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, ontsteking van het mondslijmvlies), huidverkleuring, smaakverandering en afname van de eetlust. Bij patiënten met solide tumoren waren vermoeidheid, hypertensie en neutropenie de meest voorkomende met de behandeling samenhangende ongewenste voorvallen met een maximale ernst van graad 3 (ernstig) en was verhoogd lipase het meest voorkomende behandelingsgerelateerde ongewenst voorval met een maximale ernst van graad 4 (zeer ernstig).

Conclusie:

Het bijwerkingenprofiel lijkt minder ongunstig dan dat van cytokine interleukine-2⁷ (bij gemetastaseerd en/of gevorderd niercelcarcinoom) en vergelijkbaar met het profiel van imatinib²¹ (bij GIST). Belangrijke informatie die nog ontbreekt zijn lange-termijn toxiciteitsdata en gegevens met betrekking tot cardiovasculaire veiligheid. Vooralsnog wordt aangeraden patiënten te screenen op hypertensie en hiervoor adequate behandeling in te stellen. Baseline- en periodieke evaluaties van de cardiale functie (LVEF) dienen eveneens te worden overwogen tijdens behandeling met sunitinib. Destijds werd het 4/2 doseringsschema geselecteerd op verzoek van de FDA teneinde patiënten te kunnen laten herstellen van potentiële beenmergtoxiciteit. Bij patiënten die een behandeling met sunitinib krijgen, dient aan het begin van elke behandelingscyclus een volledige telling van de bloedcellen te worden uitgevoerd. Vanwege de beperkte ervaring met sunitinib kan het optreden van andere zeldzame bijwerkingen of van bijwerkingen die zich pas uiten na langdurig gebruik niet worden uitgesloten.

4.c. Kwaliteit van leven

4.c.1. Kwaliteit van leven bij patiënten met gemetastaseerd en/of gevorderd niercelcarcinoom

In studie RTKC-0511-014 werd kwaliteit van leven onderzocht aan de hand van de EuroQoL EQ-5D vragenlijst (Visual Analogue Scale gedeelte) en een FACIT-vermoeidheidsschaal.³⁶ Het compliance percentage was $\geq 95\%$ voor de EuroQoL EQ-5D en $\geq 90\%$ voor de FACIT-vermoeidheidsschaal. Na 24 weken behandeling bleek dat de gemiddelde en mediane scores wat betreft de EuroQoL EQ-5D vragenlijst gelijk waren aan de baseline scores. De gemiddelde en mediane vermoeidheidsscores waren na 24 weken behandeling eveneens gelijk aan de baseline scores. Hierbij dient te worden aangetekend dat de mate van vermoeidheid leek toe te nemen gedurende de behandelingsperiode om vervolgens weer terug te keren naar de uitgangswaarde tijdens de hieropvolgende 2 weken rustperiode, hetgeen een gering en reversibel effect van de behandeling op vermoeidheid suggereert.

4.c.2. Kwaliteit van leven bij patiënten met GIST

Data met betrekking tot kwaliteit van leven bij de behandeling van GIST met sunitinib 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 sunitinib bij de behandeling van zowel gemetastaseerd niercelcarcinoom als GIST is, volgens de CFH criteria, beperkt te noemen. In januari 2006 werd sunitinib als eerste in de USA geregistreerd. Op 19 juli 2006 werd een voorwaardelijke handelsvergunning verleend door de EMEA.

Conclusie:

De ervaring met sunitinib is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Contra-indicatie: overgevoeligheid voor sunitinib.

Interacties: Toediening van sunitinib in combinatie met krachtige remmers van de CYP3A4-groep (zoals ritonavir, itraconazol, erytromycine, claritromycine, grapefruitsap) kan de concentratie van sunitinib verhogen. Combinatie met deze remmers dient daarom te worden vermeden.

Toediening van sunitinib met krachtige inductoren van de CYP3A4-groep (zoals dexamethason, feytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, St. Janskruid) kan de concentratie van sunitinib verlagen. Combinatie met deze inductoren dient daarom te worden vermeden.

Waarschuwing: Sunitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, bij patiënten die antiaritmica gebruiken of bij patiënten met een relevante reeds bestaande hartziekte, bradycardie of elektrolytstoornissen.

Ouderen: Ongeveer 25% van de deelnemers aan klinische onderzoeken met sunitinib was 65 jaar of ouder. Er werden geen significante verschillen gevonden in veiligheid en effectiviteit tussen jongere en oudere patiënten.

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 sunitinib breder toepasbaar dan de cytokines en vergelijkbaar toepasbaar als imatinib. De veiligheid en effectiviteit zijn bij pediatrische patiënten niet vastgesteld.

4.f. Gebruiksgemak

Sunitinib kan eenmaal daags oraal worden toegediend, onafhankelijk van de voedselinname.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs (excl. BTW) voor een capsule sunitinib 50 mg bedraagt € 179,59 (per verpakking met 30 capsules 5387,76 €). Voor capsules van 25 mg en 12,5 mg bedraagt de prijs evenredig respectievelijk € 89,90 en € 44,90.

Uitgaande van een standaarddosis van 50 mg (defined daily dosis is nog niet vastgesteld), in overeenstemming met het doseringsadvies in de SPC, bedragen de kosten per behandelingscyclus van 6 weken € 5028,52.

5.b. Bijzonderheden

De CHMP heeft geconcludeerd dat de werkzaamheid van sunitinib is aangetoond bij patiënten met GIST wanneer geen behandeling met imatinib (meer) mogelijk is. In het geval van niercelcarcinoom heeft de CHMP geconcludeerd dat de resultaten voldoende overtuigend waren om de werkzaamheid van sunitinib aan te tonen maar dat uitvoerige informatie nog niet beschikbaar is. Vooralsnog zijn de baten van sunitinib groter dan de risico's bij beide indicaties. Derhalve verleende EMEA op 19 juli 2006 sunitinib een *voorwaardelijke* goedkeuring van de handelsvergunning.³⁹ Dat betekent dat meer bewijsmateriaal over het geneesmiddel wordt

verwacht, voornamelijk wat de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom betreft. Het ter beschikking stellen van de resultaten van een nog lopende studie bij patiënten met niercelcarcinoom die niet behandeld zijn met interleukine-2 of interferon-alfa is de belangrijkste conditie waaronder de handelsvergunning is verstrekt (verwacht september 2006). Tevens zullen studies uitgevoerd worden naar het gebruik van sunitinib bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen.

Plaatsbepaling sunitinib versus sorafenib bij de 2^e lijnsbehandeling van MRCC

Momenteel zijn nog geen prospectieve gerandomiseerde fase III studies beschikbaar waarbij sunitinib en sorafenib direct met elkaar worden vergeleken bij dezelfde patiëntenpopulatie. Een belangrijke vergelijkende studie bevindt zich nu (juli 2006) in de patiënteninclusie-fase.⁴⁰ 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] ⁴¹ (%)	Sorafenib [11213] ⁴² (%)	Sunitinib [A6181006] ³⁷ (%)	Sunitinib [RTKC-0511-014] (%) ³⁶
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)	6,0	5,5	8,1	8,7

* inclusie criterium studie A6181006; † inclusie criterium studie RTKC-05111-014; ‡ inclusie criterium studie 11213

De patiëntenpopulaties lijken niet wezenlijk te verschillen. Belangrijkste verschil qua studieopzet is dat de sunitinibonderzoeken één-armige 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). Bij patiënten met een respons werd de behandeling met sorafenib gecontinueerd en de patiënten waarbij de tumor progressie vertoonde staakten de behandeling. De progressievrije overleving is berekend vanaf de randomisatie, mogelijk leidend tot een relatieve onder- dan wel overschatting van de progressievrije overleving. De mediane progressievrije overleving in de gehele groep (uitgezonderd placebodata) bedroeg 29 weken.

Respons: Studie 100391 gebruikte als enige WHO richtlijnen bij bepaling van de tumorrespons, in de andere drie studies werden unidimensionale metingen volgens RECIST verricht.^{31,32} Dit komt de vergelijkbaarheid niet ten goede.³³⁻³⁵ 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 het gebruik van sunitinib als sorafenib lijkt zinvol 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 maatgevende direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen sunitinib en sorafenib bij bovengenoemde indicatie. Van beide middelen is significante (progressievrije-) overlevingswinst bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom aangetoond. Sunitinib lijkt op basis van indirecte vergelijking bij de behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom een vergelijkbare werkzaamheid en effectiviteit te vertonen als sorafenib. Definitieve uitspraken over de vergelijkbaarheid zijn echter voorsnog 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 sunitinib en sorafenib.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van sunitinib

6.a. Claim van de fabrikant

Het klinische onderzoeksprogramma heeft uitgewezen dat sunitinib een effectieve behandeling is voor patiënten met cytokine refractair gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom en voor patiënten met GIST die progressie vertonen tijdens behandeling met imatinib of bij patiënten die deze behandeling niet verdragen.

Sunitinib voorziet zowel bij de hoofdindicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom, als bij de nevenindicatie GIST in een onvervulde behandelbehoefte.

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

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

Het gebruik van sunitinib is zinvol bij de behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumoren na het falen van behandeling met imatinib (tengevolge van therapieresistentie of intolerantie).

7. CFH-advies

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

De CFH benadrukt dat een directe vergelijking van deze middelen van belang is voor een definitieve plaatsbepaling.

Het gebruik van sunitinib is zinvol bij de behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumoren na het falen van behandeling met imatinib (tengevolge van therapieresistentie of intolerantie). De ervaring met sunitinib 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-a 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-alfa-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-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *Immunother* 1999;22:145-54.
13. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
14. EPAR sunitib (Sutent®). EMEA, London (www.emea.eu.int/indexh1.htm).
15. Fletcher CD, Bermann JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
16. Eisenberg BL en Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465-75.
17. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-83.
18. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
19. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41:2868-72.
20. Roberts PJ, Eisenberg. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38(S5):S37-8.
21. Glivec® SPC (via <http://www.cbg-meb.nl/nl/gnsmiddl/index.htm>).
22. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinibmesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
23. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-34.
24. Motzer RJ en Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408-17.
25. Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993;20:283-95.
26. 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.
27. Vogelzang NJ, Lipton A, Figlin RA, et al. Subcutaneous interleukin-2 plus interferon-alfa-2a in metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:809-16.
28. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist* 2006;11:753-64.
29. Hampton T. Trials probe new agents for kidney cancer. *JAMA* 2006;296:155-7.
30. EMEA Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Available at <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/020595en.pdf>.
31. 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.
32. World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Offset publication, Geneva, Switzerland, 1979.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24 [+ editorial pg 2537].
38. SPC Sutent® (via www.emea.eu.int/indexh1.htm).
39. EU-wetgeving: http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_2-507_en.pdf.
40. Clinicaltrials.gov identifier NCT00326898.
41. 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.
42. 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*.

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 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 maagdarmbloedingen 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.