

Vraagstelling doelmatigheidstoets temsirolimus (Torisel®) bij gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel temsirolimus (Torisel®) voor de eerstelijnsbehandeling van vergevorderd niercelcarcinoom bij patiënten met een ongunstige prognose en nog een redelijke conditie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<i>Vraagstelling doelmatigheid</i>	Wat is de doelmatigheid van temsirolimus bij de eerstelijnsbehandeling van vergevorderd niercelcarcinoom bij patiënten met een ongunstige prognose en een nog redelijke conditie in de dagelijkse praktijk? (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<i>Patiëntenpopulatie</i>	Volwassen patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose en een nog redelijke conditie.
<i>Vergelijkende behandeling</i>	Interferon alfa-2a en best ondersteunende zorg
<i>Effectiviteit</i>	Gewonnen levensjaren, progressievrije overleving en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's).
<i>Kosten</i>	Directe medische kosten.
<i>Tijdshorizon</i>	Drie jaar tot levenslang (overlijden van de patiënt).
<i>Incrementele kosten effectiviteit</i>	Incrementele kosten per gewonnen levensjaar; incrementele kosten per progressievrije levensjaren; en incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar.
<i>Model (t=0 jaar)</i>	De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op een voor de Verenigde Staten opgesteld Markov model. Het model kent drie gezondheidstoestanden, namelijk progressievrij, postprogressie en overleden. Het model is niet direct bruikbaar voor Nederland, en zal worden aangepast.
<i>Doelmatigheidsindicatie</i>	De doelmatigheidsindicatie is niet bruikbaar voor Nederland. Zowel de vergelijkende behandeling, het perspectief van de studie alsmede de gezondheidszorgconsumptie en kosten zijn gebaseerd op de Verenigde Staten.
<i>Uitkomstenonderzoek</i>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van temsirolimus wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van temsirolimus in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<i>Gegevensverzameling doelmatigheid</i>	De aanvrager geeft aan een prospectieve op de indicatie gebaseerde registratie te willen opbouwen, die een aantal kenmerken heeft: <ul style="list-style-type: none"> • de registratie zal door een onafhankelijke partij worden beheerd (iMTA/IKC); • alle patiënten met deze indicatie zullen worden opgenomen;

- de registratie zal in eerste instantie een tijdsduur van drie jaar omvatten.

Gegevens die zullen worden verzameld in het prospectieve onderzoek zijn:

- patiëntenkarakteristieken;
- behandelkenmerken;
- effectiviteitsgegevens;
- kwaliteit van leven gegevens m.b.v. de EQ-5D;
- medische consumptie.

Gegevensverzameling doeltreffende toepassing

De aanvrager heeft niet vermeld in welk detail de doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk zal worden onderzocht, maar het is aan te nemen dat de gegevens die gebruikt worden om de doelmatigheid te bepalen ook kunnen worden gebruikt om de doeltreffende toepassing te bepalen.

Model (t=3 jaar)

Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar zullen de op de Verenigde Staten en/of Groot-Brittannië gebaseerde modellen worden gebruikt.

Duur gegevensverzameling

De gegevensverzameling zal plaatsvinden gedurende een periode van twee jaar, tenzij de patiënt eerder overlijdt.

Randvoorwaarden en knelpunten

De aanvrager schetst de volgende knelpunten;

- het kleine aantal patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose;
- medewerking van medische centra aan het uitkomstenonderzoek;
- verschuivingen in de behandelstrategieën;
- beschikbaarheid van relevante gegevens over kwaliteit van leven.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

Rapportage op deze punten ontbreekt.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor temsirolimus voor patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose en een nog redelijke conditie nadere uitwerking behoeft met name met betrekking tot de doelmatigheidsindicatie;

- De doelmatigheidsindicaties zijn beperkt bruikbaar, deze zijn gebaseerd op gegevens voor de Verenigde Staten en Groot-Brittannië. De doelmatigheidsindicatie dient gebaseerd te zijn op Nederlandse gegevens.
- De aanvrager dient een doelmatigheidsindicatie op te nemen voor Nederland, idealiter gebaseerd op een valide en bruikbaar t=0 model, op basis waarvan wellicht middels een 'value of information analyse' de kritische parameters voor het uitkomstenonderzoek kunnen worden vastgelegd.
- In afwezigheid van een bruikbare doelmatigheidsindicatie dient de opzet van het uitkomstenonderzoek gericht te zijn op een brede gegevensverzameling. De in deze vraagstelling beschreven registratiestudie is breed van opzet.

- In het uiteindelijke t=3 jaar dossier dient duidelijk beschreven te worden op welke wijze de utiliteiten verkregen zijn. Op dit moment is niet inzichtelijk op welke wijze dat gaat gebeuren als het gebruik van de EQ-5D niet mogelijk is.
- Verder dienen in het t=3 dossier zowel de gegevensverzameling voor temsirolimus als voor de vergelijkende behandeling inzichtelijk gerapporteerd te worden. Op dit moment is de beschrijving van het uitkomstenonderzoek voor de vergelijkende behandeling niet transparant.
- Het is nog niet duidelijk hoe de gegevens van het uitkomstenonderzoek en de klinische studie uiteindelijk in het model gebruikt worden om tot een schatting van de doelmatigheid op t=3 jaar te komen.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van temsirolimus (Torisel®) als eerstelijns behandeling voor de indicatie vergevorderd niercelcarcinoom bij patiënten met een ongunstige prognose en een redelijke conditie. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van temsirolimus, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek¹⁻³. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor temsirolimus is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van temsirolimus in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit;
- onderzoeksvraag;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar;
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing;
- uitvoerbaarheid, randvoorwaarden en knelpunten;
- bestaand en lopend onderzoek.

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van temsirolimus in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van temsirolimus uitgevoerd in PubMed. Op basis van de zoektermen 'Torisel' or 'temsirolimus' or 'CII-799' AND 'cost-effectiveness' in combinatie met de zoektermen 'cost-utility', 'QoL', 'Quality of life' and 'cost' werden er in totaal negen referenties gevonden. De aanvrager geeft aan dat deze artikelen zijn doorgenomen op relevantie van het doelmatigheidsonderzoek. Echter er worden geen referenties gegeven van deze studies, ook is niet duidelijk of deze artikelen relevant werden geacht of niet.

De CFH heeft op 2 juli 2008 een additioneel literatuuronderzoek in PubMed, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen zoektermen 'Torisel' or 'temsirolimus' or 'CII-799' in combinatie met de zoektermen 'cost-effectiveness', 'cost-utility', 'QoL', 'Quality of life', 'cost-benefit', 'treatment cost' and 'cost'. Dit leverde een drietal relevante publicaties die met name informatie over kwaliteit van leven van behandelde patiënten met (niercel) kanker⁴⁻⁶. Mogelijk kunnen deze publicaties gebruikt worden om de bepaling van de kwaliteit van leven in deze vraagstelling doelmatigheidstoets vorm te geven.

Conclusie: De aanvrager moet de resultaten van reeds gepubliceerde kosten-effectiviteitsstudies voor de behandeling van vergevorderd niercelcarcinoom meenemen bij de bespreking van de resultaten van de doelmatigheidsindicatie. Daarnaast dient de aanvrager een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van temsirolimus als eerstelijns behandeling voor de indicatie vergevorderd niercelcarcinoom bij patiënten met een ongunstige prognose en een goede conditie; dat wil zeggen dat de investering in temsirolimus in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van temsirolimus in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van temsirolimus in de Beleidsregel dure geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van temsirolimus in vergelijking met de standaard behandeling wordt geschat. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van temsirolimus op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van temsirolimus in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in de onderzoeksopzet van de vraagstelling, waarbij een eerste schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor temsirolimus voor de indicatie vergevorderd niercelcarcinoom en een ongunstige prognose wordt afgegeven in paragraaf 3.2.2. Daarnaast heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven hoe de

incrementele kosteneffectiviteit van temsirolimus in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk zal worden vastgesteld na drie jaar.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager voldoende onderscheid heeft gemaakt tussen een doelmatigheidsindicatie en een bepaling van de doelmatigheid na drie jaar.

4. Doelmatigheidsindicatie

4.1. Patiëntenpopulatie

De populatie die gebruikt is voor de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op een gerandomiseerde open label fase III onderzoek van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom met een overwegend ongunstig prognostisch risico (>95% stage IV)⁷.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is temsirolimus vergeleken met interferon alfa-2a. Het gaat hierbij om patiënten met gevorderd niercelcarcinoom met een overwegend ongunstig prognostisch risico (>95% stage IV). In Nederland is het echter gebruikelijk patiënten met een ongunstige prognose te behandelen met de best mogelijke ondersteunende zorg (zie Farmacotherapeutisch rapport temsirolimus).

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaat genoemd bij de doelmatigheidsindicatie is totale overleving. Deze is bepaald op basis van de fase III studie en wordt uitgedrukt in het aantal maanden/jaren overleving⁷. Ook geeft de aanvrager het aantal QALY's weer. Het is echter onduidelijk hoe deze zijn bepaald.

Er worden alleen direct medische kosten meegenomen. De aanvrager geeft aan dat er ook postprogressie zorgkosten zijn meegenomen. De kosten zijn gebaseerd op gegevens uit de USA, de aanvrager geeft aan dat deze gemakkelijk aangepast kunnen worden aan de Nederlandse situatie. Aansluitend worden op basis van de verschillen in overleving bij de behandeling met temsirolimus dan wel interferon alfa-2a de IKER en de IKUR berekend.

4.4. Tijdshorizon

Het lijkt erop dat er voor de kosteneffectiviteitsanalyse een tijdsperiode van 3 jaar is aangehouden omdat de tijdshorizon waarover kosten zijn verzameld 3 jaar is.

4.5. Model

De kosteneffectiviteit zoals wordt berekend in de doelmatigheidsindicatie gaat uit van een voor de Verenigde Staten ontwikkeld Markov model door United Biosource Corporation (UBC). In het model wordt behandeling met temsirolimus vergeleken met interferon alfa-2a. Het model kent drie gezondheidstoestanden, namelijk progressievrij, postprogressie en overleden. Het model heeft voor de doelmatigheidsindicatie de volgende eigenschappen:

- Het 'payer/managed care' perspectief wordt gehanteerd en alleen directe kosten zijn geïncludeerd;
- Amerikaanse gezondheidszorggegevens en kostprijzen zijn gehanteerd;
- Kosten en gezondheidseffecten worden met 3% gediscoteerd;
- De IKER wordt gerapporteerd als incrementele kosten per gewonnen levensjaar en incrementele kosten per QALY;
- Parameters die uit de klinische trial zijn gebruikt in het model zijn; ziektevrije overleving op eerstelijns behandeling. Post progressie overleving, 'best objectieve respons to

treatment', frequentie van graad III/IV toxiciteit, lengte van toxiciteit, lengte van eerstelijnsbehandeling, utiliteitswaarden.

Het wordt niet duidelijk welke gevoeligheidsanalyses zijn gedaan en hoe het model gevalideerd is. Ook wordt de cyclus lengte van het model niet vermeld.

Daarnaast refereert de aanvrager naar een HTA-assessment van de PenTAG. Deze HTA-assessment is echter niet meegestuurd door de aanvrager; onderzoek via Google wijst uit dat het hier om het evaluatierapport gaat dat door de NICE gebruikt zal worden voor een finaal besluit over de vergoeding van bevacizumab, sorafenib, sunitinib en temsirolimus (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/RenalCellCarcinomaACDAAssessment.pdf>).

4.6. Incrementele kosten-effectiviteit op t=0 jaar

Op basis van de totale behandelkosten en de totale overleving voor de temsirolimus en interferon alfa-2a alleen komen de incrementele kosten per gewonnen levensjaar en kosten per QALY op \$170.596 en op \$263.701 op basis van de studie van United Biosource Corporation. Daarnaast refereert de aanvrager aan de PenTAG analyse waarbij de kosten per QALY variëren tussen de £74.184 en £154.334 per QALY. In deze analyse worden ook een aantal kritische parameters benoemd;

- kosten van temsirolimus;
- effectiviteit van behandeling;
- de utiliteitswaarde.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie onvoldoende onderbouwd is. Voornaamste kritiekpunten zijn:

- De aanvrager zal de rapporten van de studies (UBC en PenTAG), die als basis voor de doelmatigheidsindicatie worden gebruikt, moeten toevoegen aan het dossier.
- De studie-uitgangspopulatie voor de doelmatigheidsindicatie komt niet exact overeen met de populatie patiënten waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.
- Behandeling met temsirolimus dient vergeleken te worden met de best mogelijke ondersteunende zorg, dit is in Nederland de gebruikelijke behandeling (zie farmacotherapeutisch rapport temsirolimus).
- Kosten zijn gebaseerd op data uit de Verenigde Staten, kostengegevens dienen gebaseerd te zijn op Nederlandse gegevens.
- Het is onduidelijk hoe de utiliteiten voor de gezondheidstoestanden zijn bepaald.
- Er is gebruik gemaakt van een disconteringsvoet van 3% voor zowel gezondheidseffecten als kosten in plaats van de gebruikelijke disconteringsvoeten voor Nederland.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager geeft aan een prospectieve, op de indicatie gebaseerde registratie te willen opbouwen, die een aantal kenmerken heeft:

- de registratie zal door een onafhankelijke partij worden beheerd (IMTA/IKC);
- alle patiënten met deze indicatie zullen worden opgenomen;
- de registratie zal in eerste instantie een tijdsduur van drie jaar omvatten.

De aanvrager wil deze registratie gebruiken om een prospectief (status)onderzoek uit te voeren. Gegevens over patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose zullen prospectief worden verzameld. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat er eventueel ook gegevens zullen worden verzameld uit de literatuur betreffende de kosten voor (thuis)verzorging. Aanvullend geeft de aanvrager aan dat productiviteitsverliezen niet zullen worden meegenomen in de analyse. Het is nog onduidelijk of kwaliteit van leven gegevens

(utiliteiten middels EQ-5D) in het uitkomstenonderzoek verzameld zullen worden of uit de literatuur verkregen zullen worden.

5.1. Patiëntenpopulatie

De aanvrager geeft aan dat de populatie waarvoor na drie jaar de doelmatigheid wordt bepaald patiënten zijn met gevorderd niercelcarcinoom (stage IV of terugkomend) en met een slechte prognose (gedefinieerd als Karnofsky performance status van 60%-70% samen met andere klinische maateenheden zoals metastase in meer dan in één orgaan en minder dan 1 jaar tussen de initiële RCC diagnose en start van behandeling). De patiënten zullen worden geïncludeerd in 10-15 van de grotere ziekenhuizen, verder zal het integraal kankercentrum benaderd zal worden voor het verzamelen van gegevens. De aanvrager verwacht dat er 75-100 patiënten die behandeld worden met temsirolimus geïncludeerd zullen worden in het uitkomstenonderzoek. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten voor de vergelijkende behandelingen geïncludeerd worden.

5.2. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de patiënten die met interferon alfa-2a en/of met andere geneesmiddelen, die worden gebruikt in de dagelijkse praktijk als, vergelijkende behandeling worden meegenomen. Hoe deze gegevens verzameld gaan worden en voor hoeveel patiënten deze gegevens verzameld gaan worden wordt niet duidelijk gemaakt door de aanvrager.

5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft de welke gegevens zullen worden verzameld in het prospectieve onderzoek om uiteindelijk na drie jaar de doelmatigheid te bepalen. Dat zijn:

- Patiëntenkarakteristieken:
 - leeftijd;
 - geslacht;
 - comorbiditeit en comedatie;
- Behandelkenmerken;
 - type geneesmiddel, dosering, behandelduur;
 - ziekenhuisopnamen en poliklinische opnamen;
 - labtesten, overige testen;
 - type behandelaren, type ziekenhuis (anoniem);
- Effectiviteit zoals:
 - Respons op behandeling
 - Overleving
 - Tijd tot progressie
 - Progressievrije levensjaren
 - Toxiciteit graad III/IV (Leukopenie, bloedarmoede)
- Kwaliteit van leven zal indien mogelijk prospectief bepaald worden m.b.v. de EQ-5D in zowel de behandelarm met temsirolimus als de behandelarm met de vergelijkende behandeling. Indien het niet mogelijk is deze data prospectief te verkrijgen zullen data uit de literatuur gebruikt worden.
- Medische consumptie (met behulp van prospectief onderzoek) zoals;
 - De kosten van mantelzorg (informal care) indien mogelijk.
 - Kosten van medicatie
 - De kosten van een ziekenhuisdag, poliklinisch bezoek, dagbehandelingen en algemene testen zoals laboratorium testen zullen worden berekend aan de hand van een kostenstudie.
 - Kostprijzen worden gebaseerd op farmacotherapeutisch kompas of de Z-index, waarbij als kostjaar 2010 gehanteerd zal worden.

- Productiviteitsverliesgegevens zullen niet worden verzameld vanwege de slechte prognose van de patiënten.

In geval van gegevensverzameling dan zal deze plaatsvinden tot het overlijden van de patiënt en anders gedurende een periode van maximaal twee jaar.

5.4. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De aanvrager geeft aan dat de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit na drie jaar zal plaatsvinden op basis van het voor Nederland aangepaste Markov model.

Aanpassingen betreffen:

- De relevante vergelijkende behandelingen zullen worden toegevoegd, in ieder geval best ondersteunende zorg.
- De tijdshorizon zal levenslang zijn;
- Maatschappelijk perspectief, waarbij productieverliezen niet worden meegenomen.
- Discontering vindt plaats volgens de Nederlandse farmaco-economische richtlijnen.
- Uitkomstenmaten van de IKER zijn: incrementele kosten per gewonnen levensjaar, per QALY en per progressievrij levensjaar.

De aanvrager dient in het t=3 dossier duidelijk aan te geven op welke manier en welke gegevens in het model zullen worden opgenomen.

5.5. Doeltreffende toepassing van temsirolimus in de dagelijkse praktijk

De aanvrager heeft niet vermeld in welk detail de doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk zal worden onderzocht. Het is aan te nemen dat de gegevens die gebruikt worden om de doelmatigheid te bepalen ook kunnen worden gebruikt om de doeltreffende toepassing te bepalen.

Conclusie: Het uitkomstenonderzoek, zoals beschreven door de aanvrager, lijkt geschikt om de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing te bepalen. Het is echter nog niet duidelijk hoe de gegevens van het uitkomstenonderzoek en de klinische studie uiteindelijk in het model gebruikt worden om tot een schatting van de doelmatigheid op t=3 jaar te komen.

6. Uitvoerbaarheid, knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager schets de volgende knelpunten:

- het kleine aantal patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose;
- medewerking van medische centra aan het uitkomstenonderzoek;
- verschuivingen in de behandelstrategieën;
- beschikbaarheid van relevante gegevens over kwaliteit van leven.

Conclusie: De CFH onderschrijft de knelpunten zoals deze door de aanvrager benoemd zijn. De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek voor temsirolimus bij patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom uitvoerbaar is mits er voldoende deelname is van ziekenhuizen, behandelende artsen, ziekenhuisapothekers en patiënten.

7. Bestaand en lopend onderzoek

Het onderzoek zoals beschreven in de doelmatigheidsindicatie in de vraagstelling wordt beschreven is gebaseerd op één klinische studie⁷, en op Amerikaans en Brits model waarvan geen rapporten zijn meegestuurd. De klinische studie wordt in detail besproken in het

bijbehorende farmacotherapeutische rapport. Er zijn volgens de aanvrager geen verdere lopende onderzoeken met betrekking tot deze indicatie voor temsirolimus.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat ook de gegevens uit de beschreven klinische studie⁷ een bijdrage kunnen leveren aan de uiteindelijke berekening van de doelmatigheid na drie jaar.

8. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor temsirolimus voor patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose en een nog redelijke conditie nadere uitwerking behoeft met name met betrekking tot de doelmatigheidsindicatie;

- De doelmatigheidsindicaties zijn beperkt bruikbaar, deze zijn gebaseerd op gegevens voor de Verenigde Staten en Groot-Brittannië. De doelmatigheidsindicatie dient gebaseerd te zijn op Nederlandse gegevens. Deze doelmatigheidsindicaties kunnen slechts ten dele worden gebruikt om de kritische parameters vast te stellen voor het uitkomstenonderzoek.
- De aanvrager dient een doelmatigheidsindicatie op te nemen voor Nederland, idealiter gebaseerd op een valide en bruikbaar t=0 model, op basis waarvan wellicht middels een 'value of information analyse' de kritische parameters voor het uitkomstenonderzoek kunnen worden vastgelegd.
- In afwezigheid van een bruikbare doelmatigheidsindicatie dient de opzet van het uitkomstenonderzoek gericht te zijn op een brede gegevensverzameling. De in deze vraagstelling beschreven registratie studie is breed van opzet.
- In het uiteindelijke t=3 jaar dossier dient duidelijk beschreven te worden op welke wijze de utiliteiten verkregen zijn. Op dit moment is niet inzichtelijk op welke wijze dat gaat gebeuren als het gebruik van de EQ-5D niet mogelijk is.
- Verder dienen in het t=3 dossier zowel de gegevensverzameling voor temsirolimus als voor de vergelijkende behandeling inzichtelijk gerapporteerd te worden. Op dit moment is de beschrijving van het uitkomstenonderzoek voor de vergelijkende behandeling niet transparant.
- Het is nog niet duidelijk hoe de gegevens van het uitkomstenonderzoek en de klinische studie uiteindelijk in het model gebruikt worden om tot een schatting van de doelmatigheid op t=3 jaar te komen.

9. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006. 2008.
2. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen, College voor zorgverzekeringen; 2000. 2008.
3. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen. 2008.
4. Bacik J, Mazumdar M, Murphy BA, Fairclough DL, Eremenco S, Mariani T et al. The functional assessment of cancer therapy-BRM (FACT-BRM): a new tool for the assessment of quality of life in patients treated with biologic response modifiers. Qual Life Res 2004; 13(1):137-154.
5. Kroger MJ, Menzel T, Gschwend JE, Bergmann L. Life quality of patients with metastatic renal cell carcinoma and chemo-immunotherapy--a pilot study. Anticancer Res 1999; 19(2C):1553-1555.
6. Berger AM, Sankaranarayanan J, Watanabe-Galloway S. Current methodological approaches to the study of sleep disturbances and quality of life in adults with cancer: a systematic review. Psychooncology 2007; 16(5):401-420.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(22):2271-2281.

Farmacotherapeutisch rapport temsirolimus (Torisel®) bij de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel temsirolimus (Torisel®) voor de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom. De beoordeling betreft het gebruik bij niet eerder behandelde patiënten met een carcinoom van overwegend het heldercellige type en een ongunstige prognose maar met een nog redelijke conditie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is temsirolimus vergeleken met alleen interferon alfa-2a. In de Verenigde Staten wordt dit middel standaard als vergelijkende onderzoeksbehandeling gebruikt. In Nederland is het gebruikelijk patiënten met een ongunstige prognose niet met interferon alfa-2a maar met de best mogelijke ondersteunende zorg te behandelen. Het gebruik van temsirolimus leidt bij ongeveer 10% van de patiënten tot een afname van de ziekte. Bij ongeveer 65% wordt de ziekte gestabiliseerd. Ten opzichte van de behandeling met interferon alfa-2a wordt de mediane progressievrije overleving met 1,9 maanden verlengd. De algehele overleving wordt met 3,6 maanden tot 10,9 maanden verlengd. Het gebruik van temsirolimus gaat gepaard met het optreden van veel, soms ernstige algemene, dermatologische, gastro-intestinale en hematologische bijwerkingen. Als gevolg van het effect van temsirolimus op het glucose- en vetmetabolisme ontstaat vaak een soms ernstige hyperlipidemie, hyperglycemie en/of hypercholesteremie.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de eerstelijnsbehandeling van vergevorderd niercelcarcinoom bij patiënten met een ongunstige prognose en een nog redelijke conditie heeft temsirolimus ten opzichte van de behandeling met alleen interferon alfa-2a of de best mogelijke ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Temsirolimus
<i>Samenstelling</i>	Temsirolimus, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (25 mg/ml).
<i>Geregistreerde indicatie</i>	De eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker en een ongunstige ¹ prognose (3-6 risicofactoren).
<i>Dosering</i>	25 mg, IV, éénmaal per week.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Blokkade van het mTOR proteïne kinase door koppeling aan het FKBP-12 eiwit. Als gevolg van de blokkade wordt de aanmaak van verschillende eiwitten die betrokken zijn bij het celdelingsproces verstoord. Het anti-angiogene effect van temsirolimus is het gevolg van de verminderde aanmaak van hypoxie-inducerende factoren (HIF) in tumorcellen. Hierdoor wordt de productie VEGF en het vooral bij niercelcarcinoom actieve proces van vaatvorming in de tumor verstoord.
<i>Bijzonderheden</i>	In april 2006 is temsirolimus aangewezen als weesgeneesmiddel.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

3. Uitgangspunten beoordeling

¹ zie paragraaf 3.a., zesde alinea en 4.a., tweede alinea.

3.a. Toepassingsgebied

Niercelkanker beslaat 2% van het totale aantal nieuwe gevallen van kanker. Bij volwassenen is niercelcarcinoom de meest voorkomende vorm (> 90%). De overige 10% betreffen onder andere sarcomen en lymfomen. Ongeveer 75-85% van de niercelcarcinomen worden histologisch tot het 'heldercellige type' gerekend. Niertumoren zijn meestal sterk doorbloed en metastaseren in het bijzonder naar de longen maar ook naar het skelet, lymfklieren en bijnieren (Cohen 2005¹; Cassidy et al. 2006²; Richtlijn niercelcarcinoom 2006³; Mulders et al. 2008⁴).

De incidentie van niercelcarcinoom bedraagt ongeveer 11 per 100.000 mannen en 6 per 100.000 vrouwen. In 2003 waren er in Nederland 1532 geregistreerde nieuwe gevallen, waarvan 921 mannen en 611 vrouwen (VIKC kankerregistratie⁵). Niercelcarcinomen komen het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar. Bij 25 tot 30% van de patiënten is op het moment van diagnose de tumor gemetastaseerd (ca. 650 patiënten per jaar). Gemetastaseerd niercelcarcinoom heeft een ongunstige prognose. De mediane overleving bedraagt 6 tot 10 maanden en de 2-jaarsoverleving ligt tussen 10 tot 20%. De mortaliteit bedraagt per jaar ongeveer 7 per 100.000 mannen en 3 per 100.000 vrouwen¹⁻⁵.

Verwijdering van de aangetaste nier (nephrectomie) is de eerste keus bij de (in intentie curatieve) behandeling van niercelcarcinoom in de stadia I tot en met III. In deze stadia is de aandoening beperkt tot de nier. Ter verlichting van symptomen kan ook bij patiënten met metastaseringen (stadium IV) de aangetaste nier worden verwijderd. Ter verbetering van het behandelresultaat kan nephrectomie ook voorafgaand aan de behandeling met een cytokine worden toegepast¹⁻⁴ (Coppin et al. 2004⁶).

Chemotherapie met klassieke cytostatica is ineffectief gebleken bij de behandeling van vergevorderd (= gemetastaseerd, lokaal gevorderd en/of inoperabel) niercelcarcinoom door de sterke mate waarin de carcinomen tegen verschillende cytostatica resistent zijn. Hoewel niercelcarcinomen hormoonreceptoren tot expressie brengen is ook hormonale therapie weinig effectief gebleken. Het anabole effect van de behandeling kan echter van nut zijn¹⁻⁴.

Immunotherapie met de cytokines interferon-alfa (interferon alfa-2a; Roferon-A®) en interleukine-2 (Proleukin®) was tot voor kort de meest gebruikelijke behandeling van gevorderd heldercellig niercelcarcinoom. Het werkingsmechanisme van interferon alfa-2a berust onder meer op direct antiproliferatieve effecten op de tumorcellen zelf, een 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^{1-3,7}. Interleukine-2 heeft een regulerend effect op de immuunrespons en vermindert de groei en verspreiding van tumoren⁸. In Nederland wordt vrijwel alleen gebruik gemaakt van interferon alfa-2a^{3,4}. In de VS is interferon alfa-2a niet geregistreerd voor de behandeling van niercelcarcinoom en was tot voor kort hooggedoseerd interleukine-2 de standaardbehandeling¹. Vooral vanwege het reproduceerbare behandelresultaat en omdat het middel relatief goed wordt verdragen, is bij het klinisch onderzoek naar nieuwe middelen als bevacizumab, sunitinib en temsirolimus, interferon alfa-2a als referentiebehandeling gebruikt (Motzer et al. 2002⁹).

Aan de hand van een aantal risicofactoren kan worden bepaald welke patiënten voor een behandeling met een cytokine in aanmerking komen en wat hun prognose is¹⁻⁴. De meest gebruikte algemene indeling, de MSKCC score, is gebaseerd op de behandelresultaten van 670 patiënten die in de periode 1975-1996 met chemotherapie of met cytokines werden behandeld (Motzer et al. 1999¹⁰). In het bijzonder lijkt deze score op te gaan voor met interferon alfa-2a behandelde patiënten (tabel 1)⁹. Uit verdere analyse is duidelijk geworden dat ook het aantal weefsels met metastasen en een voorafgaande radiotherapeutische behandeling (Mekhail et al. 2005¹¹) of bepaalde immunologische factoren als (aanvullende) onafhankelijke risicofactoren kunnen worden beschouwd (Donskov & Von der Haase 2006¹²). Op basis van de oorspronkelijke MSKCC indeling zijn prognostische modellen ontwikkeld voor de behandeling met interferon alfa-2a, interleukine-2 en VEGF-blokkerende middelen^{11,12} (Leibovich et al. 2003¹³; Choueiri et al. 2007¹⁴). Door de toevoeging van de metastasering en het effect van een voorgaande radiotherapeutische behandeling aan het oorspronkelijke MSKCC model wordt de groep patiënten met een intermediair risico kleiner (60 => 35%) en neemt het aantal patiënten met een gunstige of ongunstige prognose aanzienlijk toe (20 => 35%; 20 => 30%)¹¹. In het model van Mekhail et al. werd voor de drie risicogroepen een mediane overleving van respectievelijk 26,0, 14,4 en 7,3 maanden berekend¹¹.

Tabel 1. Prognostische kenmerken bij de behandeling met interferon alfa-2a (Motzer et al. 2002⁹).

Risicofactor	Prognostische groep	Mediane overleving ⁴
Geen eerdere verwijdering van de door tumor aangetaste nier (nephrectomie)	- Gunstige prognose (geen risicofactoren aanwezig)	30 maanden
Lichamelijke conditie en functionele status als uitgedrukt door de Karnofsky-score < 80% ¹	- Intermediaire prognose (1 of 2 risicofactoren aanwezig)	14 maanden
Verhoogde serum-lactaatdehydrogenase (LDH) activiteit ²	- Ongunstige prognose (3, 4 of 5 risicofactoren aanwezig)	5 maanden
Verhoogde gecorrigeerde serumcalciumconcentratie ³		
Aanwezigheid van anemie		

¹ Karnofsky score: 100%: patiënt is normaal actief en ziekteverschijnselen zijn niet aanwezig; 80%: ontplooiën van normale activiteit kost enige moeite, ziekteverschijnselen zijn waarneembaar; 70%: patiënt kan voor zichzelf zorgen maar is niet meer in staat tot normale activiteit of werken; 60%: als voorgaande maar de patiënt heeft ook hulp nodig om voor zichzelf te zorgen².

² serum-LDH > 1,5 maal de bovengrens van het referentiegebied.

³ concentratie vrij, niet-albumine gebonden calcium.

⁴ MSKCC met aanvullende immunologische risicofactoren: mediaan niet bereikt, 19 en 15 maanden¹².

Tot voor kort waren er vrijwel geen gegevens beschikbaar van goed opgezette, vergelijkende onderzoeken met cytokines^{1,3,4,6}. Bij ongeveer 15% van de patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom leidt de behandeling met interferon alfa-2a tot een partiële respons. Het betreft voornamelijk patiënten met een gunstige prognose zonder risicofactoren en met longmetastasen. In een meta-analyse werd voor een grotendeels niet gedifferentieerde groep patiënten een gemiddelde duur van de mediane algehele overleving van ongeveer 13 maanden berekend^{1,4,6}. Op basis van de resultaten van een viertal vergelijkende onderzoeken bleek interferon alfa-2a effectiever te zijn dan controlebehandelingen met onder meer medroxyprogesteron en vinblastine waarbij het verschil in de duur van de mediane algehele overleving varieerde van nul tot zeven maanden⁶. Uit verschillende retrospectieve analyses blijkt dat vooral bij patiënten met een gunstige prognose (ca. 25%) de behandeling met interferon alfa-2a effectief is. Bij deze patiënten bedraagt de duur van de mediane overleving ongeveer 30 maanden^{9,11,12}. Patiënten met een gunstige prognose zouden ook met interleukine-2 kunnen worden behandeld^{1,4}. Voor deze behandeling ligt het responspercentage eveneens rond de 15%. In tegenstelling tot de behandeling met interferon alfa-2a, lijkt bij ongeveer 5% van de met hooggedoseerd interleukine-2 behandelde patiënten een soms duurzame complete respons te kunnen worden bereikt^{1-3,6} (Yang et al. 2003¹⁵; McDermott et al. 2005¹⁶; Yang & Childs 2006¹⁷; McDermott 2007¹⁸). Het gebruik van interleukine-2 wordt echter beperkt door de vaak ernstige hematologische bijwerkingen en het optreden van het capillaire lek syndroom^{1-3,8,15-18}. Bij andere vormen van niercelcarcinoom dan het heldercellige zijn interferon alfa-2a en interleukine-2 niet of nauwelijks werkzaam^{1-3,6}.

Met de recente introductie van de tyrosinekinaseremmers sunitinib (Sutent®) en sorafenib (Nexavar®) en de registratie van bevacizumab (Avastin®) is de behandeling van vergevorderd niercelcarcinoom tot verdere ontwikkeling gekomen¹⁴ (De Mulder et al. 2008¹⁹). Sunitinib en bevacizumab zijn onderzocht bij niet eerder behandelde patiënten met deze aandoening en een gunstige of intermediaire prognose (Motzer et al. 2007²⁰; Escudier et al. 2007²¹). Sunitinib en bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a zijn vooralsnog even effectief gebleken bij de behandeling van deze patiënten (farmacotherapeutisch rapport bevacizumab bij niercelcarcinoom, CVZ 2008). Hoewel nog geen gegevens over algehele overleving beschikbaar zijn, is het voorlopig bereikte behandelresultaat aanzienlijk beter dan dat van interferon alfa-2a^{20,21}. Beide behandelingen zijn daarom nu de eerste keus bij de behandeling van patiënten met heldercellig niercelcarcinoom en een gunstige of intermediaire prognose. Voor de behandeling van patiënten met een ongunstige prognose waren tot voor kort geen specifieke middelen beschikbaar en kregen patiënten de best mogelijke ondersteunende zorg^{3,4,19}.

Temsirolimus en zijn voornaamste metaboliet sirolimus (= rapamycine) remmen het natuurlijke doeleiwit voor het rapamycine-complex 1 kinase (mTOR) dat betrokken is bij de translatie van mRNA van eiwitten die zijn betrokken bij processen als proliferatie, overleving, mobiliteit en angiogenese²². In tegenstelling tot bevacizumab en sunitinib is het weesgeneesmiddel temsirolimus specifiek ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met een ongunstige prognose²² (Hudes et al. 2007²³). De activiteit van proteïnekinase remmende middelen als

temsirolimus en sunitinib komt onder meer voort uit de sterke vaatvorming bij de ontwikkeling van het heldercellige niercelcarcinoom. Deze is meestal het gevolg van het niet-functioneren van het VHL-eiwit waardoor in het nierweefsel de hypoxie-induceerbare factor-1 (HIF-1) niet wordt afgebroken. De ophoping van de transcriptiefactor HIF-1 leidt tot de activatie van een aantal genen die de aanmaak van zowel de vaatvorming als de tumorgroei bevorderende eiwitten zoals de VEGF, de plaatjesgroeifactor (PDGF), de epidermale groeifactor (EGF) en de stamcelfactor (SCF) reguleren. Receptoren van deze eiwitten bevinden zich op vasculaire endotheelcellen (VEGF, PDGF) en tumorcellen. Stoffen die de bij de signaaloverdracht van deze receptoren betrokken kinases blokkeren of die VEGF binden (bevacizumab) hebben zowel een direct als indirect remmend effect op de tumorgroei^{1,14,19} (Brugarolas 2007²⁴).

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Op basis van het registratieonderzoek en het aanbevolen gebruik van de voor de eerstelijnsbehandeling van vergevorderd heldercellig niercelcarcinoom beschikbare middelen^{9,19} bestaat de vergelijkende behandeling uit interferon alfa-2a. Deze behandeling mag gelijk worden gesteld aan de behandeling met de best mogelijke ondersteunende zorg.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van het EPAR²², de IB tekst²⁵, en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 3 maart 2008 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): bevacizumab, interferon alfa-2a, IFNa, IFN- α , interleukin-2, IL-2, sorafenib, sunitinib, renal cell cancer en RCC. Het onderzoek leverde enkele aanvullende referenties op^{6,9-18}.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van temsirolimus is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De werkzaamheid van antineoplastische middelen bij de behandeling van solide tumoren wordt doorgaans beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons, partiële respons, stabilisatie, en progressie van de ziekte (Therasse et al. 2000²⁶). Het responspercentage ('overall response rate') is de som van het percentage complete en partiële respons²¹. De (mediane) tijd tot progressie en de (mediane) progressievrije overleving gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) algehele overleving is hiervoor de definitieve maat (CHMP guideline 2005²⁷).

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

De eerste gegevens over de werkzaamheid en effectiviteit van temsirolimus werden verkregen uit een gerandomiseerd fase II onderzoek waarin het effect van drie doseringen (25, 50 en 250 mg, IV, 1x per week) werd onderzocht bij patiënten (N=111) met een overwegend matige (43%) of ongunstige (44%) prognose die niet of niet meer in aanmerking kwamen voor een behandeling met interleukine-2²² (Atkins et al. 2004²⁸). De mediane tijd tot progressie bedroeg respectievelijk 6,3 (95% BI: 3,6-7,8), 6,7 (3,5-8,5) en 5,2 (3,7-7,4) maanden. De duur van de mediane overleving was 13,8 (95% BI:9,0-18,7), 11,0 (8,6-18,6) en 17,5 (12,0-24,6) maanden^{22,28}. Door de resultaten van dit onderzoek werd het fase III onderzoek specifiek gericht op het gebruik van temsirolimus bij patiënten met een ongunstige prognose^{22,23,28}. Vanwege het in de drie groepen vergelijkbare effect werd alleen de laagste dosering temsirolimus verder onderzocht^{22,23,28}.

De registratie van temsirolimus is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van een open, gerandomiseerd, en dubbelblind uitgevoerd fase III onderzoek bij volwassen patiënten met vergevorderd, niet eerder met cytokines of chemotherapie behandeld niercelcarcinoom en een ongunstige prognose^{22,24}. De behandeling bestond uit alleen temsirolimus (25 mg/kg, IV, 1x per week), alleen interferon alfa-2a (3 MU, SC, 3x per week, opklimmend tot maximaal 18 MU), of een combinatie van temsirolimus (15 mg/kg, IV, 1x per week) en interferon alfa-2a (6 MU, SC, 3x per week [1^e week voorafgaand aan temsirolimus: 3 MU, SC, 3x per week]). Voor de bepaling van de prognose werd een op basis van een door toevoeging van het aantal plaatsen (organen) met metastasen tot zes risicofactoren uitgebreide MSKCC-score gebruikt⁹⁻¹¹. Een ongunstige prognose werd omschreven als de aanwezigheid van drie of meer risicofactoren. Een Karnofsky score van meer dan 60% en de afwezigheid van hersenmetastasen waren verdere vereisten voor deelname.

De behandeling werd voortgezet tot het optreden van progressie. Primair eindpunt van het onderzoek was de algehele overleving, secundaire eindpunten waren onder meer de progressievrije overleving, het responspercentage en de tijd tot het falen van de behandeling^{22,23}.

Bij de meeste patiënten (81%) was het niercelcarcinoom van het heldercellige type. Bij 67% was de aangetaste nier verwijderd. Bij 80% was de ziekte op twee of meer plaatsen uitgezaaid, in het bijzonder de longen (75%), de lymfeknopen (49%) en het skelet (43%). De gemiddelde leeftijd van de met temsirolimus (NITT=207), interferon alfa-2a (NITT=209) of met de combinatie van beide middelen (NITT=210) behandelde patiënten was 59 jaar. De meeste patiënten, overwegend mannen (ca. 70%), hadden een Karnofsky score tussen 60 en 70 (83%) of beter (17%). De mediane duur van de behandeling met temsirolimus, interferon alfa-2a en de combinatie van beide middelen bedroeg respectievelijk 17, acht en 15/12 (T/I) weken. Bij ongeveer een kwart van de met temsirolimus behandelde patiënten en 40% van de interferon alfa-2a behandelde patiënten werd de dosis tenminste éénmaal verlaagd^{22,23}.

Op basis van een onafhankelijke radiologische beoordeling leidde de behandeling met temsirolimus bij 9% van de patiënten tot een partiële respons. Bij ongeveer 64% stabiliseerde de ziekte zich (tabel 2). De behandeling met alleen interferon alfa-2a resulteerde bij 5% van de patiënten in een partiële respons, bij 39% stabiliseerde de ziekte zich. Voor de met de combinatie behandelde patiënten bedroegen deze percentages respectievelijk 9,5 en 52% (tabel 2)^{22,23}. De algehele overleving van met temsirolimus behandelde patiënten was beter dan die van patiënten die met interferon alfa-2a (HR: 0,78; 95% BI: 0,63-0,97) of de combinatie van deze middelen waren behandeld (HR [hazard ratio]: 0,93; 95% BI: 0,76-1,15). De mediane duur van de algehele overleving bedroeg 10,9 maanden. Deze periode was significant langer dan die van de behandeling met alleen interferon alfa-2a of van de combinatie (tabel 2). Met een duur van 5,6 maanden (onafhankelijke radiologische evaluatie; auteurs: 3,8 maanden) was de progressievrije overleving van de behandeling met temsirolimus significant beter dan die van de behandeling met interferon alfa-2a (3,2 maanden [auteurs: 1,9]; HR: 0,74: 0,60-0,91) en de combinatie van beide middelen (4,9 maanden [auteurs: 3,7]; HR: 0,76: 0,62-0,94)(tabel 2)^{22,24}. Wat betreft de algehele overleving was er geen verschil tussen patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom en patiënten met andere vormen van deze aandoening. Het wel of niet verwijderd zijn van de aangetaste nier had geen invloed op het behandelresultaat^{22,23}.

Tabel 2. Werkzaamheid en effectiviteit van temsirolimus, interferon alfa-2a en temsirolimus/interferon alfa-2a bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (Hudes et al. 2007²²; EPAR temsirolimus²⁴).

Patiënten-Resultaten/ Behandeling	Temsirolimus	Interferon alfa-2a	Temsirolimus/ interferon alfa-2a
Aantal (ITT)	209	207	210
Aantal ge-evalueerd (respons)	185	196	188
Responspercentage (%) ¹			
- complete respons	0	0	0
- partiële respons	9,1	5,3	9,5
- stabiele ziekte	63,6	38,6	51,9
Progressievrije overleving (HR [95% BI])	0,74 (0,60-0,91)		0,76 (0,62-0,94)
Mediane progressievrije overleving (maanden [95% BI]) - onderzoekers	3,8 (3,6-5,2)	1,9 (1,9-2,2)	3,7 (3,1-5,2)
Mediane progressievrije overleving (maanden [95% BI]) - onafhankelijk	5,6 (3,9-7,2)	3,2 (2,2-4,0)	4,9 (3,9-6,0)
Algehele overleving (HR [95% BI]) ⁶	0,78 (0,63-0,97)		0,93 (0,76-1,15)
Mediane algehele overleving (maanden [95% BI]) ⁶	10,9 (8,6-12,7)	7,3 (6,1-8,8)	8,4 (6,6-10,3)

¹ op basis van onafhankelijke radiologische evaluatie.

Discussie: bij niet eerder behandelde patiënten met een vergevorderd, overwegend heldercellig niercelcarcinoom en ongunstige prognose wordt door de behandeling met temsirolimus ten opzichte van de behandeling met interferon alfa-2a de duur van mediane algehele overleving met 3,6 maanden tot 10,9 maanden verlengd. Het betreft patiënten bij wie de behandeling resulteerde in een partiële respons (ca. 10%) of bij wie de ziekte zich stabiliseerde (ca. 65%). De duur van de

mediane algehele overleving bij met interferon alfa-2a behandelde patiënten komt overeen met de periode die in de verschillende retrospectieve analyses is gevonden^{9,11,12}.

Het gebruik van sorafenib bij de patiënten met een ongunstige prognose is alleen onderzocht bij eerder met cytokines behandelde patiënten (Escudier et al. 2007²⁹; EPAR sorafenib³⁰). Ten opzichte van placebo (en best mogelijke ondersteunende zorg; NITT=452) leidde de behandeling met sorafenib (2x daags 400 mg; + best mogelijke ondersteunende zorg; NITT=451) in een gerandomiseerd, dubbelblind fase III onderzoek bij patiënten met een goede conditie (ECOG PS 0 of 1) en een intacte orgaanfunctie tot een verdubbeling van de duur van de mediane progressievrije overleving (5,4 vs 2,8 maanden; $P < 0,000001$; HR: 0,44 [95% BI: 0,35-0,55]). Evenals in het met temsirolimus uitgevoerde onderzoek leidde het gebruik van sorafenib voornamelijk tot een stabilisatie van de ziekte. Als gevolg van cross-over kon geen significant overlevingsvoordeel worden aangetoond. Bij patiënten met een ongunstige prognose (50% van de studiepopulatie) werd de duur van de progressievrije overleving met 2,6 maanden verlengd (5,6 vs 3,0; HR: 0,53 [95% BI: 0,39-0,73])³⁰. De resultaten van de met sunitinib uitgevoerde open fase II onderzoeken bij overeenkomstige patiënten bevatten geen specifieke uitkomsten van patiënten met een ongunstige prognose (EPAR sunitinib³¹). Hoewel sorafenib en sunitinib beide zijn gebruikt voor de behandeling van patiënten met vergevorderd heldercellig niercelcarcinoom en een ongunstige prognose, kan uit de voor sorafenib en sunitinib beschikbare resultaten niet worden afgeleid hoe het mogelijke resultaat van een eerstelijnsbehandeling met deze middelen zich verhoudt tot dat van temsirolimus.

Conclusie: ten opzichte van interferon alfa-2a leidt de behandeling met temsirolimus bij niet eerder behandelde patiënten met vergevorderd, niercelcarcinoom en een ongunstige prognose tot een geringe toename van het aantal patiënten met een partiële respons. Het aantal patiënten bij wie het ziekteproces wordt gestabiliseerd neemt echter sterk toe. Hierdoor wordt de duur van de mediane progressievrije en de mediane algehele overleving significant verlengd. Sorafenib en sunitinib zijn alleen gebruikt bij de behandeling van patiënten met een ongunstige prognose in de tweede lijn. Het is niet bekend hoe het mogelijke resultaat van een eerstelijnsbehandeling met deze middelen zich verhoudt tot dat van temsirolimus.

4.b. Bijwerkingen

Als gevolg van bijwerkingen staakten respectievelijk 7 (temsirolimus) en 14% (interferon alfa-2a) van de patiënten voortijdig de behandeling. De meeste patiënten staakten de behandeling als gevolg van progressie (74 vs 58%) of verergering van symptomen (7 vs 14%). De mediane tijd tot het falen van de behandeling bedroeg respectievelijk 3,8 en 1,9 maanden. Ernstige en zeer ernstige bijwerkingen traden minder vaak op bij met temsirolimus behandelde dan bij met interferon alfa-2a behandelde patiënten (67 vs 78%; $P=0,02$)^{22,23,25}.

Zowel de behandeling met temsirolimus als die met interferon alfa-2a leidde bij veel patiënten tot een soms ernstige of zeer ernstige slapte (51 vs 64%; ernstig of zeer ernstig: 11 vs 26%) en bloedarmoede (45 vs 42%; ernstig of zeer ernstig: 20 vs 22%). Ook kwam het zeer vaak tot kortademigheid (28 vs 24%), gebrek aan eetlust (32 vs 44%), gewichtsverlies (19 vs 25%), diarree (27 vs 20%), verstopping (20 vs 18%) braken (19 vs 28%) en misselijkheid (37 vs 41%)^{22,23,25}.

Kenmerkende, aan de behandeling met temsirolimus respectievelijk interferon-alfa-2a gerelateerde vaak voorkomende bijwerkingen, waren het ontstaan van, overwegend lichte tot matige, huidreacties (47 vs 6%), perifeer oedeem (27 vs 8%), infecties (27 vs 14%), hoest (26 vs 14%), pijn (28 vs 16%), (neus-)bloedingen (25 vs 17%), en ontsteking van het mondslimvlies (20 vs 4%). Vooral bij ouderen kan het gebruik van temsirolimus leiden tot longontsteking en perifere oedemen. Als gevolg van het effect van temsirolimus op het glucose- en vetmetabolisme kwam het bij met dit middel behandelde patiënten zeer vaak tot een hyperlipidemie (27 vs 14%), hyperglycemie (26 vs 11% [temsirolimus ernstig 11%]) en/of hypercholesteremie (24 vs 4%)^{22,23,25}.

Weinig voorkomende maar zeer ernstige bijwerkingen zijn onder meer interstitiële longziekte, hersenbloedingen en nierfalen^{22,25}.

Conclusie: de behandeling met temsirolimus veroorzaakt vooral een soms ernstige slapte en bloedarmoede. Evenals bij de behandeling met interferon alfa-2a komen algemene, gastro-intestinale en hematologische bijwerkingen vaak voor. Kenmerkend voor het gebruik van temsirolimus is het ontstaan van een lichte tot matige huidreacties, perifeer oedeem, infecties,

hoest, pijn en irritatie of ontsteking van het mondslijmvlies. Als gevolg van het effect van temsirolimus op het glucosemetabolisme komt het bij een behandeling met temsirolimus zeer vaak tot een soms ernstige hyperglycemie.

4.c. Kwaliteit van leven

Resultaten van onderzoek naar de invloed van behandeling met temsirolimus op de kwaliteit van leven van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom zijn niet gepubliceerd.

4.d. Ervaring

Temsirolimus werd in mei 2007 in de VS en eind 2007 in de EU geregistreerd. Wereldwijd zijn er enkele duizenden patiënten met temsirolimus behandeld (opgave fabrikant).

Conclusie: de ervaring met temsirolimus is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Behalve overgevoeligheid voor temsirolimus en metabolieten (in het bijzonder sirolimus) en hulpstoffen zijn er geen contra-indicaties voor het gebruik van temsirolimus^{22,25}.

Het gebruik van temsirolimus dient vermeden te worden in combinatie met inductoren of remmers van CYP3A4 en van CYP3A4/5. Dit geldt ook voor het gebruik in combinatie met een ACE-remmer^{22,25}.

Bij patiënten met hersenmetastasen en patiënten die met bloedstolling remmende middelen worden behandeld is de kans op hersenbloedingen verhoogd^{22,25}.

Temsirolimus kan het wondhelingsproces vertragen en mag daarom niet voor- of na operatieve ingrepen worden gebruikt^{22,25}.

Het gebruik van temsirolimus bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht^{22,25}.

Conclusie: binnen het gebied van de indicatie is temsirolimus breed toepasbaar.

4.f. Gebruiksgemak

Temsirolimus wordt parenteraal toegediend.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Wekelijks wordt 25 mg temsirolimus gebruikt (1 flacon à 883 euro [AIP ex BTW]). Uitgaande van een behandelingsduur van 17 weken bedragen de kosten van temsirolimus $17 \times 883 = 15.011$ euro per volledige behandeling.

5.b. Bijzonderheden

Het is mogelijk dat temsirolimus te zijner tijd wordt ingezet als tweedelijnsbehandeling van patiënten met een goede of intermediaire prognose.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van temsirolimus

6.a. Claim van de fabrikant

Temsirolimus dient te worden gebruikt als eerstelijnsbehandeling van patiënten met vergevorderd heldercellig niercelcarcinoom en een ongunstige prognose.

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

Bij niet eerder behandelde patiënten met vergevorderd, overwegend heldercellig niercelcarcinoom en een ongunstige prognose leidt het gebruik van temsirolimus bij ongeveer 10% van de patiënten tot een afname van de ziekte en wordt deze bij ongeveer 65% gestabiliseerd. Ten opzichte van de alleen bij klinisch onderzoek gebruikte behandeling wordt de mediane progressievrije overleving met 1,9 maanden verlengd. De algehele overleving wordt met 3,6 maanden tot bijna 11 maanden verlengd. In Nederland wordt interferon alfa-2a alleen gebruikt bij de behandeling van patiënten met een gunstige of intermediaire prognose. Evenals temsirolimus leidt het gebruik van interferon alfa-2a veelal tot vaak ernstige algemene, gastro-intestinale en hematologische bijwerkingen. Voor patiënten met een ongunstige prognose was tot nu toe geen andere behandeling beschikbaar dan de best mogelijke ondersteunende zorg. Het is daarom zinvol temsirolimus, ondanks het relatief beperkte effect en de vele, soms ernstige bijwerkingen, te gebruiken voor de behandeling van patiënten met een vergevorderd niercelcarcinoom en een ongunstige prognose wanneer deze een nog redelijke conditie hebben.

7. CFH-advies

Bij patiënten met een niet eerder behandeld, gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom en een ongunstige prognose (3-6 risicofactoren) maar met een nog redelijke conditie, heeft de behandeling met temsirolimus een therapeutische meerwaarde.

8. Literatuur

1. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005; 353:24 77-2490 en N Engl J Med 2006;354:1095-1096 (correspondence).
2. Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ, Payne M. Thoracic cancer. Oxford Handbook of Oncology. Second edition. Oxford University Press. Oxford (UK) 2006, pp 191-228.
3. Landelijke werkgroep urologische tumoren. Richtlijn niercelcarcinoom. Versie 1.0. VIKC, Utrecht 2006 (www.oncoline.nl of www.cbo.nl).
4. Mulders PFA, Brouwers AH, Hulsbergen-Van der Kaa CA, et al. Richtlijn 'Niercelcarcinoom'. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152: 376-380.
5. VIKC - gegevens Nederlandse kankerregistratie 1989-2003. www.ikcnet.nl.
6. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database of Systemic Reviews 2004;3:CD00145.pub2.
7. 1B-tekst interferon alfa-2a (Roferon-A®). CBG, Den Haag, 2006 (www.cbg-med.nl).
8. 1B-tekst recombinant interleukine-2 (aldesleukin)(Proleukin®). CBG, Den Haag, 2006 (www.cbg-med.nl).
9. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trial of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20:289-296.
10. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17:2530-2540.
11. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23:832-841.
12. Donskov F, Von der Haase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24:1997-2005.
13. Leibovich BC, Han K, Bui MHT, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2003; 98:2566-2575.
14. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. Cancer 2007; 110:543-550.
15. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2003; 21:3127-3132.
16. McDermott DF, Regan MM, Clark JL, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23:133-141 (erratum: JCO 2005; 23:2877).
17. Yang JC, Childs R. Immunotherapy for renal cell cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5576-5583.
18. McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2007; 13 (suppl 2): 716s-720s.
19. De Mulder PHM, Haanen JBAG, Sleijffer S, et al. Angiogeneseremmers voor de systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom: sunitinib, sorafenib, bevacizumab en temsirolimus. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152:371-375.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:115-124.
21. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370:2103-2111.
22. EPAR temsirolimus (Torisel®) EMEA, London (05-12-2007)(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
23. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma N Engl J Med 2007; 356:2271-2281.
24. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. N Engl J Med 2007; 356:185-187.
25. 1B-tekst temsirolimus (Torisel®) EMEA, London (05-12-2007)(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).

26. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
27. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
28. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target for rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:909-918.
29. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:125-134.
30. EPAR sorafenib (Nexavar®), EMEA, London (rev. 5 [20-05-2008])(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
31. EPAR sunitib (Sutent®), EMEA, London (rev. 3 [07-02-2008])(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 augustus 2008.

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

Kostenprognose gebruik temsirolimus (Torisel®) bij de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor temsirolimus (Torisel®) voor de behandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom in 2008. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het te verwachten gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

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

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

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Bij de eerstelijnsbehandeling van vergevorderd niercelcarcinoom bij patiënten met een ongunstige prognose en een nog redelijke conditie heeft temsirolimus ten opzichte van de behandeling met alleen interferon alfa-2a of de best mogelijke ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde.

2.2 Aantal patiënten

Op basis van de door de CFH vastgestelde therapeutische meerwaarde kan temsirolimus worden ingezet bij de behandeling van vergevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom bij patiënten met een ongunstige prognose en een nog redelijke conditie. Voor het schatten van het aantal patiënten met gevorderd niercelcarcinoom is uitgegaan van de gegevens zoals gerapporteerd in de kostenconsequentieraming voor sunitib, sorafenib en bevacizumab voor niercelcarcinoom (<http://www.cvz.nl/speciaal/cfh-rapporten/index.asp?size=K>). De incidentie van niercelkanker bedroeg in Nederland in 2003 ruim 1.500 patiënten per jaar (<http://www.ikcnet.nl>). 90% van deze patiënten heeft niercelcarcinoom (n=1.350).¹ Ongeveer 30% van deze patiënten worden gediagnosticeerd met gemetastaseerde ziekte (n=405).¹ Van de overige 70% van de patiënten (n=945), krijgt 90% een (partiële) nefrectomie (n=851) (http://www.cvz.nl/resources/cfh0624%20sorafenib-Nexavar%20KCR_tcm28-22345.pdf); de overige 10% krijgt alsnog metastases (n=94). Van de patiënten met een (partiële) nefrectomie krijgt 50% alsnog metastases (n=426)². In totaal zijn er 925 patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelcarcinoom.

Van deze patiëntengroep zijn alleen patiënten met een slechte prognose geïndiceerd voor behandeling met temsirolimus, dit betreft circa 20% van de patiënten volgens de Motzer criteria.³ Volgens de aanvrager zal het aantal onbehandelde patiënten in deze patiëntengroep relatief klein zijn. Dit komt volgens de aanvrager doordat in deze patiëntengroep relatief weinig patiënten zullen worden behandeld in klinische studies aangezien een slechte prognose vaak een exclusiecriteria is. Verder geeft de aanvrager aan dat patiënten met intolerantie voor temsirolimus of gebrek aan respons voor temsirolimus zijn meegenomen in de klinische studies en dat dit invloed heeft op de gemiddelde gebruiksduur van temsirolimus. Daarom is het volgens de aanvrager niet nodig om voor deze patiënten te corrigeren. Het CVZ merkt echter op dat er

geen gebruik is gemaakt van de gemiddelde maar van de mediane behandelduur, dit geeft wellicht een onderschatting van de werkelijke kosten.

Tien procent van de nieuw gediagnosticeerde niercelkankerpatiënten is ouder dan 80 jaar³, in deze kostenprognose is de CFH er van uit gegaan dat ook patiënten ouder dan 80 jaar met temsirolimus behandeld zullen worden, mits ze aan de gestelde CFH indicatie voor therapeutische meerwaarde voldoen. De therapeutische meerwaarde is vastgesteld bij patiënten met een nog redelijke conditie (ECOG PS 1 of 2), de CFH schat deze populatie op 90% van alle patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose. Dit komt overeen met de schatting van een door de aanvrager geraadpleegde klinisch expert. De omvang van de totale patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor behandeling met temsirolimus wordt daarmee geschat op 167.

Dosering en duur van het gebruik

Temsirolimus wordt éénmaal per week gegeven in een dosis van 25mg. De mediane behandelduur bedraagt 17 weken en is gebaseerd op de fase III klinische studie (range 1-126 weken)⁴.

Kosten

Wekelijks wordt 25 mg temsirolimus gebruikt (1 flacon à 883 euro [AIP ex BTW]). Uitgaande van een behandelduur van 17 weken bedragen de kosten van temsirolimus $17 \times 883 = 15.011$ euro per volledige behandeling.

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar 167 patiënten in aanmerking voor behandeling met temsirolimus. Gebruik van temsirolimus voor deze indicatie kost dus in totaal ongeveer € 2.5 miljoen per jaar. De geprognosticeerde kosten van temsirolimus voldoen hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium.

4. Referenties

1. Mulders PFA, Brouwers AH, Hulsbergen-van der Kaa CA, Lin EN, Osanto S, Mulder PHM. Richtlijn 'Niercelcarcinoom'. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152:376-380.
2. van Herpen CM, de Mulder PH. [Immunology in clinical practice. XVII. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. Work Group Immunotherapy, Dutch Oncology]. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142(48):2613-2618.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17(8):2530-2540.
4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(22):2271-2281.