

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

Uw brief van  
20 mei 2008

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2850016

Datum  
22 september 2008

Ons kenmerk  
PAK/28069536

Behandeld door  
mw. dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
GVS-beoordeling  
topotecan (Hycamtin®) voor oraal gebruik

Geachte heer Klink,

In uw brief van 20 mei 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of Hycamtin® (topotecan) capsule onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/19 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van oraal topotecan (Hycamtin®) in het te verzekeren pakket vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel topotecan voor oraal gebruik aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Hycamtin® capsules op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

#### Achtergrond

Longkanker is wereldwijd de meest voorkomende doodsoorzaak die gerelateerd is aan kanker. In Nederland wordt bij circa 9.000 mensen per jaar longkanker geconstateerd. Kleincellige longkanker is een zeer agressieve vorm van longkanker; ongeveer 20% van de longkankerpatiënten heeft de kleincellige vorm. Zonder behandeling is de mediane overleving van een patiënt met longkanker ongeveer anderhalve maand tot drie maanden, afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor.

De eerstelijnsbehandeling bij kleincellige longkanker bestaat meestal uit een combinatie van radiotherapie en chemotherapie; de chemotherapie bevat doorgaans een combinatie van een platinaverbinding met etoposide.

Bij de behandeling van recidieven wordt zo mogelijk de eerstelijnsbehandeling herhaald. Wanneer het opnieuw toepassen van de eerstelijnsbehandeling niet mogelijk is, komt de patiënt in aanmerking voor een tweedelijnsbehandeling. In Nederland bestaan er op dit moment geen richtlijnen voor de tweedelijnsbehandeling van kleincellige longkanker: topotecan, de combinatiebehandeling cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine (CAV) en best mogelijke ondersteunende zorg behoren tot de mogelijkheden.

Het middel topotecan (Hycamtin®) is beschikbaar in twee farmaceutische toedieningsvormen: als poeder voor oplossing (intraveneuze infusie) en als harde capsules (orale inname). De geregistreerde indicaties van deze twee preparaten van topotecan zijn echter niet gelijk.

Beide toedieningsvormen zijn geregistreerd voor de behandeling van patiënten met recidiverende kleincellige longkanker voor wie opnieuw behandelen met eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht. Daarnaast is intraveneus toegediend topotecan ook geregistreerd voor andere kankersoorten: voor de behandeling van gemetastaseerde ovariumkanker (als monotherapie) en voor de behandeling van cervixcarcinoom (als combinatiebehandeling met cisplatine).

#### Uitkomsten CFH beoordeling

De CFH is tot de conclusie gekomen dat oraal topotecan niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Oraal topotecan kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B zijn de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid bepaald.

Bij de tweedelijnsbehandeling van vergevorderde, recidiverende kleincellige longkanker heeft oraal topotecan een therapeutische waarde die gelijk is aan die van de parenterale behandelingen met topotecan of de combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine. Bij patiënten die niet meer voor een parenterale behandeling in aanmerking komen heeft oraal topotecan een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandeling met alleen de best mogelijke ondersteunende zorg.

De doelmatigheid van oraal topotecan ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg is voldoende onderbouwd.

Opname van oraal topotecan in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze kosten worden geschat op minimaal 0,9 miljoen euro tot maximaal 1,3 miljoen euro per jaar.

#### Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals patiënten, behandelaren, zorgverzekeraars en de fabrikant.

De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisatie, de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie en GlaxoSmithKline BV hebben instemmend gereageerd op het conceptadvies.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) heeft een tweetal opmerkingen gemaakt over de formulering van de nadere voorwaarde: ZN stelt voor om in de nadere voorwaarde de geregistreerde indicatie, recidiverende kleincellige longkanker, te gebruiken in plaats van te spreken over vergevorderde kleincellige longkanker. Dit voorstel is overgenomen. Het tweede voorstel van ZN om "een verzekerde die niet opnieuw voor een eerstelijnsbehandeling in aanmerking komt" te wijzigen in "een verzekerde voor wie het opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht vanwege contra-indicaties of bijwerkingen" neemt het CVZ niet over. Deze formulering van de nadere voorwaarde zal leiden tot een verdere versmalling van de toegang, hetgeen het CVZ onwenselijk vindt.

Overwegingen CVZ:

- Volgens de CFH heeft oraal topotecan bij de tweedelijnsbehandeling van recidiverende, vergevorderde kleincellige longkanker een therapeutische waarde die gelijk is aan intraveneus topotecan of de combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine. Bij patiënten die niet meer voor een parenterale behandeling in aanmerking komen heeft oraal topotecan een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg. De doelmatigheid hiervan is voldoende onderbouwd.
- Voor de behandeling van kleincellige longkanker is topotecan capsule het enige beschikbare geneesmiddel in orale vorm. Dit maakt een thuisbehandeling mogelijk. Dit neemt niet weg dat toezicht van de behandelende medisch specialist noodzakelijk blijft, zeker gezien zowel de ernst van de ziekte als de bijwerkingen van dit middel.
- Oraal topotecan (capsule) is niet geregistreerd voor de behandeling van cervixcarcinoom en ovariumcarcinoom, dit in tegenstelling tot de intraveneuze toedieningsvorm. De reden van het ontbreken van onderzoeksgegevens voor deze twee indicaties bij de vrouw is het CVZ niet bekend. Topotecan voor infusie is niet opgenomen in het GVS. Daar het om eenzelfde werkzame stof gaat, ligt het in de verwachting dat oraal topotecan ook ingezet kan worden voor deze, voor de capsules, niet geregistreerde indicaties.
- Om een doelmatige inzet van dit middel te bevorderen is het CVZ van mening dat nadere voorwaarden nodig zijn.

Het CVZ adviseert u topotecan voor oraal gebruik (Hycamtin® capsule) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem en de nadere voorwaarden op bijlage 2 van de Rzv als volgt te formuleren:

**56. topotecan capsule**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met recidiverende kleincellige longkanker die niet opnieuw voor een eerstelijnsbehandeling in aanmerking komt.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/19**

**topotecan (Hycamtin®), oraal**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 augustus 2008

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

28052492

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a. topotecan (Hycamtin®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Standaarddosis
2	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.7. Literatuur
	.
2	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
	.
3	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
3	2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid
	.
3	2.d.1. Kostenconsequentieraming
3	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming
4	3. Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 20 mei 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Hycamtin®
3. FarmacoEconomisch rapport Hycamtin®
4. Kostenconsequentieraming Hycamtin®

## 1. Inleiding

In de brief van 20 mei 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Hycamtin®.

## 2. Nieuwe toedieningsvorm

### 2.a. topotecan (Hycamtin®)

#### *Samenstelling*

Topotecan 0,25 of 1 mg in harde capsules.

#### *Geregistreerde indicatie*

Patiënten met recidiverend kleincellige longkanker voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor oraal topotecan te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekeringen.

#### *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. Voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid komt oraal etoposide (Vepesid®) in aanmerking. Evenals oraal topotecan is oraal etoposide geregistreerd voor de behandeling van vergevorderde kleincellige longkanker (indicatie volgens 1B-tekst: 'kleincellig anaplastisch bronchuscarcinoom [niet als eerste therapie]').

#### *Gelijkoortig indicatiegebied*

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

Voor de geregistreerde indicatie zijn geen andere middelen in het GVS opgenomen. Met als indicatie 'kleincellig anaplastisch bronchuscarcinoom (niet als eerste therapie)' is het middel etoposide (Vepesid®) in het GVS opgenomen. In tegenstelling tot oraal topotecan wordt etoposide vrijwel alleen in combinatie met andere middelen gebruikt. Er is geen onderzoek beschikbaar waaruit blijkt dat etoposide toegepast kan worden als enkelvoudige therapie van recidiverende kleincellige longkanker voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht. Het gebruik van etoposide is beperkt tot de (combinatie)behandeling in de eerste lijn.

Conclusie: oraal topotecan en oraal etoposide hebben geen gelijkoortig indicatiegebied.

#### *Gelijke*

Etoposide is eveneens geschikt voor orale toediening.

<b>toedieningsweg</b>	<u>Conclusie:</u> oraal topotecan en oraal etoposide hebben een gelijke toedieningsweg.
<b>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</b>	Oraal topotecan en oraal etoposide zijn beide geregistreerd voor gebruik bij volwassenen. <u>Conclusie:</u> oraal topotecan en oraal etoposide zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.
<b>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</b>	In tegenstelling tot oraal topotecan wordt oraal etoposide vooral in combinatie met andere middelen gebruikt. <u>Conclusie:</u> tussen topotecan en etoposide bestaat een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Oraal topotecan is niet onderling vervangbaar met oraal etoposide.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

De standaarddosering van oraal topotecan is 2,3 mg/m<sup>2</sup> (gedurende vijf achtereenvolgende dagen aan het begin van een driewekelijkse cyclus).

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Oraal topotecan is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS oraal topotecan op bijlage 1B moet worden geplaatst. Dit vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties bij opname en de onderbouwing van de doelmatigheid.

#### *2.a.7. Literatuur*

Zie Farmacotherapeutisch rapport en Farmaco-economisch rapport.

## **2.b.**

#### *2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling*

Bij patiënten met vergevorderde kleincellige longkanker die niet meer in aanmerking komen voor een herbehandeling met de eerstelijnsbehandeling maar die in een nog goede of redelijke conditie verkeren en bij wie de ziekte meer dan drie maanden na de voorgaande behandeling terugkeerde, is oraal topotecan even effectief als parenteraal toegediend topotecan. Op basis van indirecte vergelijking geldt dit ook voor de behandeling met de combinatie cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine. Tweedelijns chemotherapie is werkzaam bij ongeveer een kwart van de hiervoor in aanmerking komende patiënten. De mediane algehele overleving bedraagt ongeveer

acht maanden. Bij patiënten die bij terugkeer van de ziekte niet meer in aanmerking komen voor een parenterale behandeling, is topotecan als toevoeging aan de best mogelijke ondersteunende zorg beperkt effectief. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt het ziekteproces vertraagd en neemt de mediane overleving met drie maanden tot ongeveer zes maanden toe.

De beschikbaarheid van de orale toedieningsvorm van topotecan kan als een voordeel worden gezien. Ten opzichte van parenteraal topotecan leidt het gebruik van de orale formulering echter vaker tot een soms ernstige diarree.

### *2.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Bij de tweedelijnsbehandeling van vergevorderde kleincellige longkanker heeft oraal topotecan een therapeutische waarde die gelijk is aan die van de parenterale behandelingen met topotecan of de combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine.

Bij patiënten die niet meer voor een parenterale behandeling in aanmerking komen heeft oraal topotecan een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandeling met de best mogelijke ondersteunende zorg.

## **2.c.**

### *2.c.1. Beoordeling doelmatigheid*

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van oraal topotecan ten opzichte van BSC voldoende is onderbouwd. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:

1. Een deel van de zorgconsumptie lijkt op buitenlandse gegevens gebaseerd te zijn, het is niet inzichtelijk of deze gegevens voor Nederland bruikbaar zijn.
2. De rationale van een aantal uitgevoerde univariate gevoeligheidsanalyses ontbreekt.

### *2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid*

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van de toepassing van topotecan voldoende is onderbouwd.

## **2.d.**

### *2.d.1. Kostenconsequentieraming*

Zie voor details de bijgevoegde kostenconsequentieraming.

### *2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

Opname van topotecan oraal in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze kosten



bedragen minimaal circa 0,9 miljoen euro per jaar en maximaal circa 1,3 miljoen euro op jaarbasis. Onzekere factoren in deze KCR betreffen: de toekomstige incidentie van SCLC patiënten als ook het huidige en toekomstig gebruik van de alternatieve tweedelijnsbehandelmethode(n).

### **3. Conclusie**

Oraal topotecan kan niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bij patiënten die niet meer voor een parenterale behandeling in aanmerking komen heeft oraal topotecan een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandeling met de best mogelijke therapeutische zorg. De doelmatigheid van de toepassing van topotecan is voldoende onderbouwd. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## **Farmaco Economisch rapport topotecan (Hycamtin®) bij de indicatie vergevorderde kleincellige longkanker**

### **1. Samenvatting**

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel topotecan (Hycamtin®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b><i>Vergelijkende behandeling</i></b>	Voor patiënten met recidiverend kleincellig longcarcinoom (Small Cell Lung Cancer (SCLC)) is de tweedelijsbehandeling oraal topotecan vergeleken met parenteraal topotecan (IV), met parenterale cyclofosfamide/ doxorubicine/ vincristine (CAV) en met best mogelijk ondersteunende zorg (BSC).
<b><i>Effecten</i></b>	De effecten van de behandelingen werden uitgedrukt in gewonnen levensjaren (LYG) en in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). Voor een levenslange tijdshorizon zijn de effecten van behandeling met oraal topotecan, topotecan IV en CAV gelijk; te weten: 0,75 gewonnen levensjaar (9 maanden) en 0,52 QALY. Behandeling met oraal topotecan resulteert in 0,27 gewonnen levensjaren (ongeveer 3,5 maand) ten opzichte van BSC en een betere kwaliteit van leven (0,25 QALY).
<b><i>Kosten</i></b>	Directe medische kosten en directe kosten buiten de gezondheidszorg werden in de analyse meegenomen. Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productiviteitsverlies) zijn niet relevant voor deze patiëntengroep en derhalve niet meegenomen. De totale kosten van behandeling zijn €11.647 voor BSC; €12.937 voor CAV, €15.852 voor oraal topotecan en €16.489 voor topotecan IV.
<b><i>Doelmatigheid</i></b>	De fabrikant rapporteert een incrementele kosten-effectiviteitsratio (IKER) van €15.723/LYG en een incrementele kosten-utiliteitsratio (IKUR) van €17.176/QALY voor behandeling van oraal topotecan versus BSC. De gerapporteerde incrementele kosten laten zien dat behandeling met oraal topotecan goedkoper is dan behandeling met topotecan IV, maar duurder is dan behandeling met CAV.
<b><i>Eindconclusie</i></b>	<p>De fabrikant claimt dat oraal topotecan ten opzichte van BSC een kosteneffectieve tweedelijsbehandeling voor patiënten met SCLC is.</p> <p>De CFH concludeert dat de doelmatigheid van oraal topotecan ten opzichte van BSC voldoende is onderbouwd. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Een deel van de zorgconsumptie lijkt op buitenlandse gegevens gebaseerd te zijn, het is niet inzichtelijk of deze gegevens voor Nederland bruikbaar zijn.</li><li>2. De rationale van een aantal uitgevoerde univariate gevoeligheidsanalyses ontbreekt.</li></ol>

## 2. Inleiding

Topotecan voor oraal gebruik is geïndiceerd als monotherapie bij patiënten met recidiverend kleincellig longcarcinoom (Small Cell Lung Cancer of SCLC) voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht, hetgeen overeenkomt met de verkregen indicatie voor de parenterale toepassing (IV) van het product. In deze economische evaluatie wordt de doelmatigheid van topotecan oraal vergeleken met topotecan IV, de eveneens parenterale combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine (CAV) en best mogelijke ondersteunende zorg (BSC) voor de tweedelijnsbehandeling van een patiëntencohort met SCLC. Middels een modelstudie, waarbij relevante gegevens ((voor kwaliteit van leven gecorrigeerde) levensjaren en kosten) vanuit verschillende bronnen wordt gecombineerd, heeft de fabrikant zowel een kosten-effectiviteits-analyse (KEA) als een kostenutiliteits-analyse (KUA) uitgevoerd.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.a. Keuze vergelijkende behandeling

In Nederland bestaan geen richtlijnen voor de tweedelijnsbehandeling van SCLC patiënten. In de praktijk wordt vooral gebruik gemaakt van topotecan IV en CAV, of er wordt overgegaan op BSC (zie farmacotherapeutisch rapport). Chemotherapie wordt daarbij standaard aangevuld met de best mogelijke palliatieve en ondersteunende zorg. Deze in de praktijk gangbare tweedelijnsbehandeling is in overeenstemming met de opgestelde behandelalgoritmes door het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in de Verenigde Staten<sup>1</sup>.

In de economische evaluatie wordt behandeling met oraal topotecan dan ook vergeleken met topotecan IV, CAV en BSC. Uit de beoordeling van de therapeutische waarde blijkt dat oraal topotecan een therapeutische waarde heeft die gelijk is aan die van topotecan IV en CAV, terwijl oraal topotecan een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van BSC (zie farmacotherapeutisch rapport). Voor het vaststellen van de doelmatigheid is de vergelijking met BSC relevant. Vergelijking met topotecan IV en CAV geeft inzicht in de incrementele kosten.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandelingen, waarbij met name de vergelijking met BSC relevant is voor de doelmatigheid.

### 3.b. Studiepopulatie

De economische evaluatie is uitgevoerd voor een cohort patiënten met recidiverende SCLC voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht. De gekozen studiepoulatie komt overeen met de patiëntenpopulaties uit de klinische registratiestudies voor oraal topotecan<sup>2-4</sup>.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen studiepoulatie.

### 3.c. Studieperspectief

Conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek<sup>5</sup>, wordt de economische evaluatie uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief. De fabrikant geeft aan uitsluitend de direct medisch kosten en de direct niet-medische kosten mee te nemen, en motiveert dat het meenemen van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productiviteitsverlies) niet relevant is voor deze patiëntengroep.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen studieperspectief.

### 3.d. Analyse periode

De gekozen analyse periode is voor de levensduur van de patiënt (ofwel levenslang). In de verschillende registratiestudies wordt een patiënten follow up van meer dan 30 weken of 36 weken gehanterd. De mediane algehele overleving die in deze studies gerapporteerd wordt is voor oraal topotecan: 26 of 33 weken, voor topotecan IV 25 of 35 weken, voor CAV 25 weken en voor BSC 14 weken<sup>2-4</sup>. Na een jaar zijn nagenoeg alle patiënten overleden. Een heel klein percentage van de patiënten overleeft langer dan een jaar. Voor deze patiënten worden na een jaar de kosten en effecten gedisconteerd met 4% en 1,5% respectievelijk.

Conclusie: De CFH is het eens met het hanteren van een levenslange tijdshorizon.

### **3.e. Modelling**

De fabrikant geeft aan een survival model te hanteren, waarbij relevante gegevens uit verschillende bronnen wordt gecombineerd en 2<sup>e</sup> orde Monte Carlo simulaties worden uitgevoerd. De keuze voor een modelstudie is hierbij gebaseerd op de (geclaimde) beschikbaarheid van relevante en bruikbare studies naar kosten en effecten van behandeling van SCLC.

Conclusie: De CFH zich vinden in het gebruik van modellering en data synthese.

## **4. Methoden**

### **4.a. Analyse techniek**

De fabrikant heeft zowel een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) (in termen van kosten per gewonnen levensjaar (LYG)) als een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) (in termen van kosten voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs)) uitgevoerd, hetgeen in overeenstemming is met de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek<sup>5</sup>.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechnieken.

### **4.b. Effectparameters**

Het effect van de te vergelijken behandelingen wordt uitgedrukt in LYG en QALYs.

#### *LYG:*

De berekening van de LYG is gebaseerd op de resultaten van de mediane algehele overleving uit de 3 klinische fase III registratie studies<sup>2-4</sup>. In deze studies werd oraal topotecan direct vergeleken met BSC<sup>2</sup> of direct vergeleken met topotecan IV<sup>3</sup> of indirect vergeleken met CAV<sup>4</sup> (in de klinische studie worden topotecan IV en CAV vergeleken, de effectiviteit van oraal topotecan en topotecan IV worden gelijk verondersteld). Zie ook het farmacotherapeutisch rapport.

#### *Utiliteit:*

In O'Brien<sup>2</sup> zijn de utiliteiten van patiënten die behandeld werden met oraal topotecan dan wel BSC gemeten middels de EQ-5D. Gedurende 36 weken werden op regelmatige basis (nl. op baseline screening en voor iedere kuur of klinisch bezoek) bij patiënten een EQ-5D vragenlijst afgenomen. De verkregen utiliteiten per kuur werden omgerekend tot een gemiddelde gewogen utiliteit voor oraal topotecan en BSC, respectievelijk. In Eckardt et al.<sup>3</sup> wordt het verschil in kwaliteit van leven tussen patiënten behandeld met oraal topotecan en die behandeld met topotecan IV gemeten met behulp van kwalitatieve kwaliteit van leven vragenlijsten zoals FACT-L scores. Op basis van de gelijke uitkomsten stelt de fabrikant dat de utiliteiten van oraal topotecan en topotecan IV aan elkaar gelijk gesteld kunnen worden. Bij het ontbreken van gegevens over utiliteiten bij CAV neemt de fabrikant aan dat de utiliteit van CAV hetzelfde is als die van oraal topotecan. De fabrikant geeft aan dat gelet op de betere symptoombestrijding door oraal topotecan het een conservatieve aanname betreft.

#### *QALY:*

Op basis van schattingen van LYG en utiliteiten berekent de fabrikant de gemiddelde QALYs voor de alternatieve behandelmethoden. Voor de base case analyse wordt hierbij de gewogen gemiddelde utiliteit over 36 weken als waarde genomen voor utiliteit voor de gehele periode van follow up van patiënten en vervolgens vermenigvuldigd met de geschatte LYG. De gehanteerde rekenmethode voor QALYs lijkt plausibel. De fabrikant geeft aan dat de effecten na 1 jaar zijn gediscoteerd met 1,5%, volgens de Nederlandse richtlijnen.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen effectparameters. De aannames voor de utiliteiten lijken plausibel.

#### 4.c. Kosten

Voor de kostenanalyse wordt uitgegaan van directe medische (aanschaf en toediening van medicatie, BSC, palliatieve medicatie en radiotherapie, kosten van bijwerkingen en thuiszorg) en directe kosten buiten de gezondheidszorg (reiskosten) (zie tabel 1).

Tabel 1: Identificatie, meting en waardering van kosten van alternatieve tweedelijnsbehandelmethode voor SCLC

Identificatie (items)	Meting (volume)	Waardering (prijs)
<i>Directe medische kosten</i>		
Medicatie aanschafkosten	Doseringsvoorschriften [2-4]	z-index + fabrikant
Medicatie toedieningskosten	Gebruikelijke zorg [6]	[7]
Kosten voor palliatieve medicatie en radiotherapie	Topotecan oraal versus topotecan IV [2]	[8]
Kosten van management van bijwerkingen	[2-4]	Expert opinies, [8] plus andere bronnen [10-12]
Kosten van professionele thuiszorg	Aanname op basis van [10]	Aanname
<i>Directe niet-medische kosten</i>		
Reiskosten	[7]	[7]

##### *Directe medische kosten:*

- **Aanschafkosten medicatie:** als volumebepalingen zijn de aanbevolen doseringen en het gemiddelde aantal cycli per patiënt vanuit de klinische fase III studies gebruikt<sup>2-4</sup>. De kostprijzen van medicatie komen uit de z-index (november 2007). De prijs van oraal topotecan is vastgesteld door de fabrikant. Zowel de kosten van spillage voor topotecan IV als die voor CAV zijn meegenomen in de basecase analyse.
- **Toediening medicatie:** de zorgconsumptie voor het toedienen van medicatie is gebaseerd op gebruikelijke zorg; dit lijkt de gebruikelijke zorg uit 2 ziekenhuizen uit de UK te betreffen<sup>6</sup>. Het is niet duidelijk of deze gegevens ook voor Nederland bruikbaar zijn. Voor het berekenen van de kosten voor toediening van CAV is het uurtarief van een verpleegkundige gehanteerd en voor elke kuur het tarief voor een consult bij de specialist.
- **Palliatie:** op basis van palliatieve zorgmaten uit de directe vergelijking van topotecan oraal met BSC<sup>2</sup> zijn volumes bepaald voor palliatieve medicatie en radiotherapie, waarbij de conservatieve aanname is gedaan dat deze voor topotecan oraal, topotecan IV en CAV gelijk zijn.
- **Bijwerkingen:** het optreden van bijwerkingen en het aantal patiënten wat hiervoor behandeld wordt is gebaseerd op gegevens uit de klinische fase III studies<sup>2-4</sup>, waarbij voor management en kostprijzen gebruik is gemaakt van respectievelijk expert opinies en richtlijnen<sup>7</sup> plus andere bronnen<sup>10-12</sup>. De invloed van ICU opname na bacteriële infectie (sepsis) bij topotecan IV en CAV en febrile neutropenie in de 2<sup>de</sup> cycle bij CAV is hierbij meegenomen in de berekening.
- **Thuiszorg:** voor het berekenen van thuiszorg neemt de fabrikant aan dat patiënten die chemotherapie ondergaan, gemiddeld een uur per dag thuiszorg behoeven, en patiënten die BSC ontvangen twee uur thuiszorg krijgen (€31,95 per uur.). Deze aanname is gebaseerd op de beschreven verschillen in conditie tussen patiënten die chemotherapie en BSC ontvangen<sup>12</sup>. De verschillende kostprijzen zijn gebaseerd op z-index, richtlijnrijzen<sup>7</sup> en andere bronnen<sup>10-12</sup>.
- **Huisartsen en kosten voor informele zorg:** Kosten voor huisartsenbezoek en informele zorg zijn niet meegenomen. De fabrikant geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat er kostenverschillen zijn tussen de verschillende behandelarmen. Dit onder meer omdat vrijwel alle zorg via het ziekenhuis of de thuiszorg plaatsvinden.

##### *Directe niet-medische kosten:*

De schattingen van reiskosten (volumina) voor de verschillende behandelingen zijn gebaseerd op het behandelingschema, de kostprijzen komen uit de handleiding kostenonderzoek<sup>7</sup>

##### *Indirecte niet-medische kosten:*

Kosten voor productiviteitsverlies zijn niet meegenomen. De fabrikant geeft aan dat het niet waarschijnlijk is dat SCLC patiënten in dit ziektestadium nog deelnemen aan het arbeidsproces.

##### *Prijsindex en discontering:*

Uitsluitend voor het kleine deel van de patiënten wat een overleving van langer dan een jaar heeft zijn de kosten gedisconteerd met 4%. Kostprijzen lijken gebaseerd te zijn op 2006, met uitzondering van de kosten van medicatie.

**Conclusie:** De kostenberekening is inzichtelijk; met uitzondering van de zorgconsumptie voor het toedienen van medicatie.

#### **4.d. Methode modellering**

In derde instantie geeft de fabrikant aan een survival model binnen een besliskundig model te gebruiken. De structuur van het model is beschreven. Op basis van de Kaplan-Meier overlevingscurves uit de klinische studies<sup>2-4</sup> is voor elk van de behandelingen berekend welk deel van de patiënten 'alive' is gedurende de tijd. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen gezondheidstoestanden progressievrij en 'post-progressie'. Vervolgens worden zowel de tijdsafhankelijke als gemiddelde utiliteiten voor BSC en topotecan oraal, zoals deze in de klinische studies<sup>2-4</sup> zijn bepaald vermenigvuldigd met het aantal levensjaren in dezelfde tijdsperiode. De behandelduur voor elk van de behandelingen lijkt gebaseerd te zijn op de gegevens uit de klinische studies – dit staat niet beschreven in het dossier. De fabrikant verschaft geen informatie over de validiteit van het model.

**Conclusie:** De structuur van het survival model is beschreven. In deze modelstudie zijn de berekeningen voor de verschillende behandelingen gebaseerd op gegevens uit de klinische studies voor wat betreft het aantal patiënten 'alive', de utiliteiten en de zorgconsumptie.

#### **4.e. Gevoeligheidsanalyse**

Om inzicht te verschaffen in de onzekerheid omtrent de doelmatigheid van oraal topotecan ten opzichte van alternatieve tweedelijnsbehandelmethode heeft de fabrikant, voor de base case, een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd, waarbij de onzekerheid van alle parameters gelijktijdig is meegenomen.

De volgende univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd:

- (a) variatie in aanschafkosten topotecan IV (per cyclus): spillage kosten alleen op laatste behandel dag (i.e. – €5.488);
- (b) variatie in toedieningskosten van topotecan IV: +25%;
- (c) variatie in toedieningskosten topotecan oraal: +25%;
- (d) variatie in incidentie van 'adverse events' : +25%;
- (e) variatie in incidentie van 'adverse events': -25%;
- (f) variatie in overleving in oraal topotecan patiëntengroep: +10%;
- (g) variatie in overleving in topotecan IV of oraal? (zie tabel 18, dossier): -10%;
- (h) variatie in utiliteit van BSC: maximaal 50% utiliteitswinst;
- (i) variatie van utiliteit van topotecan: na 36 weken gelijk aan BSC;
- (j) variatie van utiliteit van CAV: 90% van topotecan;
- (k) variatie in kosten van thuiszorg: geen;
- (l) variatie in utiliteit van patiënten behandeld met oraal topotecan: -10%.

De fabrikant geeft geen duidelijke onderbouwing dan wel rationale voor de te variëren parameters alsmede de gekozen intervalwaarden voor een aantal parameters in de univariate gevoeligheidsanalyse. De waarden, verdeling en bronvermelding voor de parameters die in de probabilistische gevoeligheidsanalyse 'at random' worden getrokken zijn beschreven. De waarden voor de medicatiekosten; toedieningskosten en kosten voor de behandeling van bijwerkingen en palliatie komen uit de klinische studies<sup>2-4</sup>. Reiskosten zijn gebaseerd op de Handleiding voor kostenonderzoek<sup>7</sup>. Voor kosten werd een gamma verdeling gebruikt in de analyse. De utiliteiten werden verkregen uit de klinische studies (zie ook paragraaf 4b). Voor de utiliteiten werd een beta verdeling gehanteerd. Ook de kansen op bijwerkingen werden uit de klinische studies verkregen, ook hier werd een beta verdeling gehanteerd. De CFH merkt op dat de kansen op bijwerkingen voor topotecan oraal en IV gebaseerd zijn op een enkele klinische studie<sup>3</sup>. De waarden van deze kansen op bijwerkingen wijken daarom enigszins af van de rapportage in het farmacotherapeutische rapport, waar de gegevens uit alle beschikbare studies zijn gerapporteerd (paragraaf 4b).

Tenslotte heeft de fabrikant ook de onzekerheid rond de survivalcurve in de probabilistische gevoeligheidsanalyse inzichtelijk gemaakt door een Weibull overlevingscurve te construeren voor BSC. De fabrikant maakt inzichtelijk dat deze Weibull curve de geobserveerde gegevens voor BSC goed volgt. Vervolgens zijn de schaalparameters voor de Weibull curve en de hazard rate in de probabilistische gevoeligheidsanalyse meegenomen.

**Conclusie:** De CFH kan zich vinden in de gepresenteerde gevoeligheidsanalyses. De rationale voor een aantal uitgevoerde univariate gevoeligheidsanalyses wordt niet duidelijk beschreven.

## 5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten weergegeven zoals deze door de fabrikant zijn gerapporteerd.

### 5.a. Effecten

Voor een levenslange tijdshorizon zijn de effecten van behandeling met oraal topotecan, topotecan IV en CAV gelijk; te weten: 0,75 gewonnen levensjaar (9 maanden) en 0,52 QALY. Behandeling met oraal topotecan resulteert in 0,27 gewonnen levensjaren (ongeveer 3,5 maand) ten opzichte van BSC en een betere kwaliteit van leven (0,25 QALY).

### 5.b. Kosten

De totale kosten van behandeling zijn €11.647 voor BSC; €12.937 voor CAV, €15.852 voor oraal topotecan en €16.489 voor topotecan IV. De aanschafkosten van medicatie en de toedieningskosten en met name thuiszorg leveren de belangrijkste bijdrage aan de totale kosten in de alternatieve behandelmethoden alsmede de verschillen daarin.

### 5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

De fabrikant rapporteert een incrementele kosten-effectiviteitsratio (IKER) van €15.723/LYG en een incrementele kosten-utiliteitsratio (IKUR) van €17.176/QALY voor behandeling van oraal topotecan versus BSC. De gerapporteerde incrementele kosten laten zien dat behandeling met oraal topotecan goedkoper is dan behandeling met topotecan IV, maar duurder is dan behandeling met CAV.

Tabel 2: Totale en incrementele kosten en effecten (LYG en QALYs) van alternatieve tweedelijnsbehandelmethode voor SCLC

	Totale kosten	Verskil (oplopend)	LYG	Verskil (oplopend)	QALYs	Verskil (oplopend)
Topotecan IV <sup>1</sup>	€ 16.489	+ € 637	0,75	-	0,52	
Topotecan oraal	€ 15.852	+ € 2.915	0,75	-	0,52	0
CAV <sup>2</sup>	€ 12.937	+ € 1.290	0,75	+ 0,27	0,52	+ 0,25
BSC <sup>3</sup>	€ 11.647	nvt	0,48	nvt	0,27	nvt

<sup>1</sup> parenteraal

<sup>2</sup> cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine

<sup>3</sup> best supportive care

### 5.d. Gevoeligheidsanalyses

De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses betreffen de IKUR. Uit de resultaten komt naar voren dat de toedieningskosten van oraal topotecan, de kosten van bijwerkingen, en de utiliteiten de meeste impact op de uitkomsten van de incrementele kosten-effectiviteitsratio van oraal topotecan versus BSC hebben. Uit de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses van de andere vergelijkingen oraal topotecan versus topotecan IV en CAV respectievelijk lijken vooral de toedieningskosten de uitkomsten van de incrementele kosten-effectiviteitsanalyse te beïnvloeden.

De resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse voor de vergelijking oraal topotecan versus BSC laten zien dat alle schattingen van de incrementele kostenutiliteit in het noord-oost kwadrant van de 'cost-effectiveness plane' liggen; meer effect tegen een hogere prijs. De uitkomst van de IKUR lijkt daarmee robuust te zijn. De uitgevoerde probabilistische gevoeligheidsanalyse voor de vergelijking oraal topotecan versus topotecan IV laat zien dat de schattingen van de incrementele kostenutiliteit vooral onder de oorsprong rond de Y-as liggen; hetzelfde effect tegen een lagere prijs. De schattingen van de incrementele kostenutiliteit voor de vergelijking oraal topotecan versus CAV liggen vooral boven de oorsprong rond de Y-as; hetzelfde effect tegen een hogere prijs.

**Conclusie:** De uitkomst van de gepresenteerde incrementele kostenutiliteit voor de vergelijking oraal topotecan versus BSC lijkt robuust te zijn.

## 6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat oraal topotecan een doelmatige tweedelijnsbehandelmethode voor SCLC is. In vergelijking met BSC is oraal topotecan een kosteneffectieve tweedelijnsbehandeling voor patiënten met SCLC; behandeling met oraal topotecan is goedkoper dan behandeling met topotecan IV, maar duurder is dan behandeling met CAV.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van oraal topotecan ten opzichte van BSC voldoende is onderbouwd. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:

1. Een deel van de zorgconsumptie lijkt op buitenlandse gegevens gebaseerd te zijn, het is niet inzichtelijk of deze gegevens voor Nederland bruikbaar zijn.
2. De rationale van een aantal uitgevoerde univariate gevoeligheidsanalyses ontbreekt.

## 7. Literatuur

1. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Small Cell Lung Cancer. V.I.2008.
2. O'Brien ME et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5441-5447.
3. Eckardt JR et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 :2086-2092.
4. Von Pawel J et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658-67.
5. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; geactualiseerde versie. Amstelveen; 2006.
6. Oliver E et al. Treatment pathways, resource use and costs in the management of small cell lung cancer. *Thorax* 2001; 56(10): 785-90.
7. Oostenbrink et al. Handleiding voor kostenonderzoek, College voor zorgverzekeringen 2006.
8. Sculier JP et al. Cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine with amphotericin B in sonicated liposomes as salvage therapy for small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26(8): 919-21.
9. Van de Hout WB et al. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(24): 1786-94.
10. CBS prijsindexcijfers. 2008.
11. Timme-Bonte et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 2991-7.
12. Timme-Bonte et al. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26(2): 290-6.



# Farmacotherapeutisch rapport topotecan oraal (Hycamtin®) bij de indicatie vergevorderde kleincellige longkanker

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor de orale toedieningsvorm van het geneesmiddel topotecan (Hycamtin®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is deze toedieningsvorm vergeleken met parenteraal topotecan, de eveneens parenterale combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine en met de best mogelijke ondersteunende zorg.

Bij patiënten met vergevorderde kleincellige longkanker die niet meer in aanmerking komen voor een herbehandeling met de eerstelijnsbehandeling maar die in een nog goede of redelijke conditie verkeren en bij wie de ziekte meer dan drie maanden na de voorgaande behandeling terugkeerde, is oraal topotecan even effectief als parenteraal topotecan. Op basis van indirecte vergelijking geldt dit ook voor de behandeling met de parenterale combinatie cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine. Tweedelijns chemotherapie is werkzaam bij ongeveer een kwart van de hiervoor in aanmerking komende patiënten. De mediane algehele overleving bedraagt ongeveer acht maanden. Bij patiënten die bij terugkeer van de ziekte niet meer in aanmerking komen voor een parenterale behandeling, is topotecan als toevoeging aan de best mogelijke ondersteunende zorg beperkt werkzaam. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt het ziekteproces vertraagd. De mediane overleving neemt met drie maanden tot ongeveer zes maanden toe. De beschikbaarheid van de orale toedieningsvorm van topotecan kan als een voordeel worden gezien. Ten opzichte van parenteraal topotecan leidt het gebruik van de orale formulering echter vaker tot een soms ernstige diarree.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van vergevorderde kleincellige longkanker heeft oraal topotecan een therapeutische waarde die gelijk is aan die van de parenterale behandelingen met topotecan of de combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine. Bij patiënten die niet meer voor een parenterale behandeling in aanmerking komen heeft de behandeling met oraal topotecan een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de behandeling met de best mogelijke ondersteunende zorg.

## 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Topotecan
<b><i>Samenstelling</i></b>	Topotecan, 0,25 mg of 1 mg in harde capsules.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	Patiënten met recidiverende kleincellige longkanker voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht.
<b><i>Dosering</i></b>	2,3mg/m <sup>2</sup> gedurende vijf achtereenvolgende dagen aan het begin van een driewekelijkse cyclus.
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	De anti-tumorwerking van topotecan betreft de remming van topoïsomerase-I, een enzym dat nauw betrokken is bij de DNA-replicatie. Topotecan remt het topoïsomerase-I door het covalente complex van enzym en gespleten DNA, een tussenproduct in het katalytisch mechanisme van het replicatieproces, te stabiliseren. Hierdoor ontstaan breuken in de enkelvoudige strengen van het DNA, hetgeen uiteindelijk resulteert in celdood .
<b><i>Bijzonderheden</i></b>	Intraveneus toegediend topotecan (Hycamtin®) is als monotherapie (1,5mg/m <sup>2</sup> /dag, gedurende vijf achtereenvolgende dagen aan het begin van driewekelijkse cyclus) ook geregistreerd voor de behandeling van: - patiënten met een gemetastaseerd ovariumkanker in geval

	<p>eerstelijns therapie of daaropvolgende behandelingen niet aanslaan (1996).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patiënten met cervixkanker recidiverend na radiotherapie en voor patiënten met stadium IVB van de ziekte (in combinatie met cisplatine). Voor patiënten die eerder behandeld zijn met cisplatine is een ononderbroken behandelingsvrije periode van meer dan zes maanden vereist om de behandeling met de combinatie te rechtvaardigen (1996).</li> <li>- patiënten met recidiverend kleincellige longkanker voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht (2006).</li> </ul>
--	--

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](http://www.fk.cvz.nl)).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Longkanker is wereldwijd de meest voorkomende kankergerelateerde doodsoorzaak. In Nederland wordt bij circa 9.000 mensen per jaar longkanker vastgesteld. Ongeveer 70% heeft van hen heeft de niet-kleincellige vorm (Non-Small Cell Lung Carcinoma of NSCLC), 20% heeft een kleincellig longkanker (Small Cell Lung Cancer of SCLC) en 10% is niet nader te definiëren (Zandwijk et al. 2005<sup>1</sup>)(Cassidy et al. 2006<sup>2</sup>)(NCCN 2008<sup>3</sup>). Kleincellig longkanker is een zeer agressieve vorm van kanker. Bij de eerste diagnose is bij 50-80% van de patiënten de aandoening al buiten de borstkas uitgezaaid. Bot- en hersenmetastasen komen het meeste voor<sup>2,3</sup> (Van Zandwijk et al., 1999)<sup>4</sup>. Kleincellig longkanker wordt ingedeeld in:

- beperkt ('limited') kleincellige longkanker (25%): de tumor is tot één thoraxhelft beperkt met een mogelijke uitbreiding tot het gehele mediastinum en/of het pleuravocht en/of de supraclaviculaire klieren in de aangetaste helft. In dit stadium bedraagt voor niet met chemotherapie behandelde patiënten de mediane overleving ongeveer drie maanden. Door chemotherapie kan deze tot meer dan één jaar worden verlengd. De 3-jaars overleving na chemoradiotherapie bedraagt 10-30%, de 5-jaars overleving ongeveer 10%<sup>2,3</sup> (IKMN 2008)<sup>5</sup>.
- verspreid ('extended') kleincellige longkanker (75%): alle verdere uitbreidingen. Zonder chemotherapie is de duur van de mediane overleving ongeveer anderhalve maand, met chemotherapie ongeveer acht maanden. De eerstejaarsoverleving is ongeveer 20%, de 3-jaars overleving minder dan 2%<sup>2,4</sup>.

#### Eerstelijnsbehandeling

Bij beperkt kleincellige longkanker bestaat de in beginsel curatieve behandeling meestal uit een combinatie van chemotherapie, doorgaans een combinatie van een platinaverbinding (meestal cisplatine) en etoposide, en radiotherapie. Ten opzichte van alleen chemotherapie neemt hierdoor het aantal locale recidieven af en verbetert de overleving<sup>2,3</sup>(Ferralsdeschi et al. 2007)<sup>6</sup>.

Bij verspreid kleincellige longkanker wordt met chemotherapie vooral palliatie nagestreefd. Ook hier wordt zo mogelijk gebruik gemaakt van een platinaverbinding (cisplatine) in combinatie met etoposide (CE). Andere mogelijkheden zijn combinaties als cyclofosfamide/doxorubicine/etoposide (CAE) en cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine (CAV). De algehele conditie ('performance score', PS) en risicofactoren als een slechte lichamelijke conditie, co-morbiditeit en een gevorderde leeftijd zijn bepalend voor de keuze en de intensiteit van de behandeling. De chemotherapie wordt toegediend in driewekelijkse cycli die zo mogelijk vier tot zes keer worden herhaald<sup>2,3,5,6</sup>.

#### Behandeling recidieven

Bij patiënten bij wie de ziekte terugkeert is de verdere behandeling afhankelijk van het resultaat van de voorgaande behandeling, het interval tussen de eerstelijnsbehandeling en de terugkeer van de ziekte, de algehele lichamelijke conditie, en de wens van de patiënt. Bij progressie meer dan drie maanden na de laatste cyclus van de voorgaande behandeling wordt de eerstelijnsbehandeling herhaald mits de plaats van de tumor niet eerder werd bestraald. Bij eerder optredende progressie (2-3 maanden) wordt een specifieke tweedelijnsbehandeling gestart of krijgt de patiënt de best

mogelijke ondersteunende zorg (best supportive care [BSC]). Een vroege terugval (< 2-3 maanden) en/of een slechte algehele conditie (PS > 2) zijn duidelijke risicofactoren bij het starten van een behandeling. Het aantal fase III onderzoeken waarin chemotherapie vergelijkenderwijs is onderzocht, is beperkt. Wanneer herhaling van de eerstelijnsbehandeling niet mogelijk is, komt bij patiënten met een nog goede of redelijke algehele conditie (PS ≤ 2) een behandeling met CAV of topotecan in aanmerking. Andere middelen of combinaties zijn niet of onvoldoende onderzocht en zijn mede daardoor niet gangbaar<sup>2,3,5,6</sup> (Cheng et al. 2007<sup>7</sup>).

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Als tweedelijnsbehandeling wordt vooral gebruik gemaakt van CAV en parenteraal toegediend topotecan, of wordt overgegaan op best mogelijke ondersteunende zorg. Oraal te gebruiken topotecan dient met deze mogelijkheden te worden vergeleken. Oraal etoposide wordt vrijwel alleen bij de eerstelijnsbehandeling kleincellige longkanker gebruikt. Oraal topotecan wordt daarom niet met oraal etoposide vergeleken.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van het EPAR<sup>8</sup>, de IB tekst<sup>9</sup>, en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de beoordeling is op 8 mei 2008 de literatuur onderzocht (Medline via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): lung cancer, small cell lung cancer, SCLC, non-small cell lung cancer, NSCLC, chemotherapy, cisplatin, carboplatin, topotecan, cyclophosphamide, adriamycin, doxorubicin, vincristine, CE, CAE, CAV, etoposide, VP16, VP-16, best supportive care en palliative care. Het onderzoek leverde één aanvullende referentie op<sup>6</sup>.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van oraal topotecan 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 (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD), en progressie van de ziekte (PD) (Therasse et al. 2000<sup>10</sup>). Het responspercentage ('overall response rate') is de som van de percentages complete en partiële respons. 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 2005<sup>11</sup>).

### **4.a. Werkzaamheid en effectiviteit**

#### **4.a.1. Vergelijkende onderzoeken**

Oraal topotecan is geregistreerd op basis van de resultaten van twee open, gerandomiseerde onderzoeken waarin deze toedieningsvorm (2,3mg/m<sup>2</sup>/dag, 4 of meer cycli) is vergeleken met parenteraal topotecan (1,5mg/m<sup>2</sup>/dag, IV, 4 of meer cycli) bij patiënten met recidiverend kleincellige longkanker bij wie progressie pas meer dan 90 dagen na de eerstelijnsbehandeling optrad (Von Pawel et al. 2001<sup>12</sup> [fase II]; Eckardt et al. 2007<sup>13</sup> [fase III]). Oraal topotecan is niet direct met CAV vergeleken. Wel is in een open, gerandomiseerd fase II onderzoek het effect van parenteraal topotecan met dat van CAV te vergeleken. Bij dit onderzoek mocht progressie niet eerder dan 60 dagen na de eerstelijnsbehandeling zijn opgetreden (Von Pawel et al. 1999<sup>14</sup>).

Het effect van oraal topotecan in combinatie met de best mogelijke ondersteunende zorg is in een open gerandomiseerd fase III onderzoek vergeleken met dat van alleen de best mogelijke ondersteunende zorg bij patiënten met refractair kleincellige longkanker of bij wie de ziekte minimaal 45 dagen na het staken van de eerstelijns behandeling terugkeerde. Hierbij omvatte de best mogelijke ondersteunende alle zorg die niet specifiek gericht was op het stoppen of remmen van de groei van de tumor. In de arm met de best mogelijke ondersteunende zorg waren patiënten opgenomen die in niet meer aanmerking kwamen voor parenterale chemotherapie als tweedelijnsbehandeling of die daar niet meer mee behandeld wilden worden (O'Brien et al. 2006<sup>15</sup>).

#### **4.a.2. Resultaten**

In zowel het fase II (NITT oraal=52, NITT IV =54) als het fase III onderzoek (NITT oraal=153, NITT IV =151) werden beide behandelgroepen gedurende vier cycli behandeld (mediaan; range 1-12)<sup>12,13</sup>.

De dosis werd verhoogd bij respectievelijk 36 en 19% van de met oraal en parenteraal topotecan behandelde patiënten (vooral bij het begin van de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> cyclus wanneer de eerste behandeling goed was verdragen), of verlaagd bij respectievelijk 31 en 35% van de patiënten in deze groepen (vooral na de 1<sup>e</sup> cyclus als gevolg van hematologische toxiciteit). Het gebruik van oraal of parenteraal topotecan had geen invloed op het aantal patiënten (ca. 33%) dat in derdelijn nog met chemotherapie werd behandeld. In beide onderzoeken was het percentage patiënten met verspreid kleincellige longkanker gelijk (ca. 70%). Hoewel vooral in het fase III onderzoek het percentage patiënten een relatief slechte algehele conditie (PS 2) beperkt was (ca. 10%), waren er in beide onderzoeken aanmerkelijke verschillen tussen de groepen wat betreft het aantal patiënten met een goede (PS 0) of redelijke (PS 1) algehele conditie (tabel 1). Bij de meeste patiënten (60%) bedroeg het interval tussen de eerstelijnsbehandeling en de vervolgbehandeling meer dan zes maanden. In beide onderzoeken was er geen statistisch significant verschil in werkzaamheid en effectiviteit tussen de beide behandelgroepen (tabel 1). In het fase III onderzoek bedroegen de één- en 2-jaars overlevingspercentages respectievelijk 33 en 12% voor met oraal topotecan behandelde patiënten en 29 en 7% voor met parenteraal topotecan behandelde patiënten<sup>12,13</sup>.

Tabel 1. Werkzaamheid en effectiviteit van chemotherapie bij patiënten met vergevorderd kleincellig longkanker.

Onderzoek	BSC	Topotecan oraal	Topotecan IV	CAV	P-waarde
<b>Responspercentage (ORR)<sup>1</sup></b>					
Von Pawel et al. 2001 <sup>12</sup>		23,1	14,8		NS
Eckardt et al. 2007 <sup>13</sup>		18,3	21,9		NS
Von Pawel et al. 1999 <sup>14</sup>			24,3	18,3	
O'Brien et al. 2006 <sup>15</sup>		7 <sup>2</sup>			NVT
<b>Duur van respons (mediaan in weken)</b>					
Von Pawel et al. 2001 <sup>12</sup>		18,1	13,9		NS
Eckardt et al. 2007 <sup>13</sup>		18,3	25,4		NS
Von Pawel et al. 1999 <sup>14</sup>			14,3	15,3	NS
O'Brien et al. 2006 <sup>15</sup>		NB			NVT
<b>Tijd tot progressie (mediaan in weken)</b>					
Von Pawel et al. 2001 <sup>12</sup>		14,9	13,1		NS
Eckardt et al. 2007 <sup>13</sup>		11,9	14,6		NS
Von Pawel et al. 1999 <sup>14</sup>			13,3	12,3	NS
O'Brien et al. 2006 <sup>15</sup>		16			NVT
<b>Algehele overleving (mediaan in weken)</b>					
Von Pawel et al. 2001 <sup>12</sup>		32,3	25,1		NS
Eckardt et al. 2007 <sup>13</sup>		33,0	35,0		NS
Von Pawel et al. 1999 <sup>14</sup>			25,0	24,7	NS
O'Brien et al. 2006 <sup>16</sup>	14	26			P=0,0104

<sup>1</sup> ORR = CR+PR.

<sup>2</sup> Bij 44% van de patiënten wel stabilisatie van ziekte (SD).

**Afkortingen:** BSC: best supportive care; NVT: niet van toepassing; NS: niet significant (P>0,05).

Bij het fase III onderzoek waarin parenteraal topotecan (NITT=107) met CAV (NITT= 104) werd vergeleken bedroeg het mediane aantal kuren respectievelijk vier (range 1-15) en drie (range 1-12)<sup>14</sup>. Bij ongeveer 25% van de patiënten in beide groepen werd de aanvangsdosis van de behandeling verlaagd. Bij ongeveer 80% van de patiënten was de ziekte verspreid. In beide groepen had ongeveer 20% van de patiënten een relatief slechte algehele conditie (PS 2). Het merendeel had een goede (PS 0) of redelijke (PS 1: ca. 60%) algehele conditie. De mediane duur van het interval tussen de eerstelijnsbehandeling en de vervolgbehandeling was in beide groepen ongeveer vijf maanden. In beide onderzoeken was er geen statistisch significant verschil tussen de werkzaamheid en de effectiviteit van de beide behandelgroepen (tabel 1). Daarbij waren in het fase III onderzoek ook de éénjaars overlevingspercentages niet verschillend (14,2 vs 14,4%). Bij patiënten bij wie het interval tussen de eerste- en tweedelijnsbehandeling twee tot drie maanden bedroeg was het responspercentage aanmerkelijk lager dan bij patiënten met een langer interval (topotecan 13,6%; CAV: 4,8%)<sup>14</sup>.

Bij het fase III onderzoek waarin oraal topotecan en de best mogelijke ondersteunende zorg (NITT=71) met alleen de best mogelijke ondersteunende zorg (NITT= 70) werd vergeleken bedroeg het mediane aantal kuren topotecan drie (range 1-13)<sup>15</sup>. Bij ongeveer 8% van de patiënten werd de aanvangsdosis van topotecan verlaagd. De behandeling met topotecan leidde tot minder uitval (47 vs 30%). In de arm met de best mogelijke ondersteunende zorg was uitval vooral het gevolg van de keuze van de patiënt, progressie van de ziekte, of overlijden. Bijwerkingen waren de voornaamste oorzaak van uitval in de topotecan arm (18%). Bij ongeveer 65% van de patiënten was de ziekte

verspreid. In beide groepen had ongeveer 30% van de patiënten een relatief slechte algehele conditie (PS 2). Het merendeel had een redelijke algehele conditie (PS 1: ca. 60%)<sup>15</sup>. De mediane duur van het interval tussen de eerstelijnsbehandeling en de vervolgbehandeling bedroeg voor beide groepen ongeveer drie maanden. Het gebruik van topotecan leidde vooral tot een tijdelijke stabilisatie van de ziekte-toestand (tabel 1). Hierdoor was de duur van de mediane overleving van met topotecan behandelde patiënten significant langer dan die van met alleen de best mogelijke ondersteunende zorg behandelde patiënten (tabel 1). Voor met topotecan behandelde patiënten bedroeg het zes-maanden overlevingspercentage 49 tegen 26% voor met de best mogelijke ondersteunende zorg behandelde patiënten<sup>15</sup>.

**Discussie:** in tegenstelling tot de hoge en kwalitatief goede responspercentages (aandeel CR relatief groot) van chemotherapeutische behandelingen bij niet eerder behandelde patiënten<sup>2,5,6</sup> was oraal of parenteraal toegediend topotecan slechts bij ongeveer een kwart van de behandelde patiënten met een beperkte of verspreide aandoening werkzaam. Bij de meeste patiënten kwam het tot een partiële respons. In overeenstemming met de literatuur lijkt het verschil vooral te zijn gerelateerd aan het kortere interval met de voorgaande chemotherapeutische behandeling en de minder gunstige algehele conditie van deze patiënten<sup>2,5-7</sup>. Op basis van zowel directe als indirecte vergelijking is CAV even effectief als topotecan<sup>2,5-7,14</sup>. Bij ongeveer de helft van de patiënten die alleen nog voor de best mogelijke ondersteunende zorg in aanmerking kwamen leidt het gebruik van oraal topotecan vooral tot een vertraging van het ziekteproces. Ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg wordt de mediane overleving met bijna drie maanden tot zes maanden verlengd<sup>15</sup>.

**Conclusie:** bij patiënten met vergevorderde kleincellige longkanker die niet meer in aanmerking komen voor een herbehandeling met de eerstelijnsbehandeling maar die in een nog goede of redelijke conditie verkeren en bij wie de ziekte meer dan drie maanden na de voorgaande behandeling terugkeert, is oraal topotecan even effectief als parenteraal toegediend topotecan. Op basis van indirecte vergelijking geldt dit ook voor de behandeling met CAV. Ongeveer een kwart van de patiënten reageert op deze tweedelijnsbehandelingen. Bij ongeveer de helft van de uitbehandelde patiënten leidt de behandeling met oraal topotecan vooral tot een vertraging van het ziekteproces. Daardoor wordt ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg de algehele overleving met bijna drie maanden tot zes maanden verlengd.

#### **4.b. Bijwerkingen**

Het percentage patiënten met topotecan behandelde patiënten dat zich uit de onderzoeken terugtrok varieerde tussen de 6-30%. Het optreden van vooral hematologische bijwerkingen was de voornaamste reden. Bijwerkingen waren ook de oorzaak van het overlijden van een beperkt aantal met topotecan behandelde patiënten<sup>8,12-15</sup>.

Het gebruik van parenteraal topotecan leidt tot het ontstaan van een vaak ernstige neutropenie bij 60-80% van de patiënten. Daarnaast komt het ook vaak tot een ernstige leukopenie (45-75%), anemie (25-50%) en/of trombocytopenie (30-40%). Neutropenie gaat soms vergezeld van sepsis (< 5%) en andere zeer ernstige infecties, en vaak ook koorts. Ondanks de ernst ervan zijn de hematologische bijwerkingen meestal reversibel en/of behandelbaar. Door het gebruik van oraal topotecan nam het aantal patiënten met een ernstige of zeer ernstige neutropenie iets af<sup>8,12-15</sup>.

Zeer veel voorkomende niet-hematologische bijwerkingen zijn misselijkheid (ca. 40-45%) en braken (ca. 35%), vermoeidheid (30-35%), haaruitval (25-30%) en diarree (ca. 20%). Ook ademnood, gebrek aan eetlust en koorts komen vaak voor. Bij ongeveer 5% van de patiënten zijn deze bijwerkingen ernstig of zeer ernstig. Het gebruik van oraal topotecan leidt tot een toename van het aantal patiënten met diarree (oraal: 36 vs IV: 20%). Het percentage patiënten met ernstige of zeer ernstige diarree was significant hoger in de met oraal topotecan behandelde patiëntengroep (7,9 vs 2,7%;  $p < 0,05$ )<sup>8,9,12-15</sup>.

In vergelijking met CAV leidde de behandeling met topotecan vaker tot het optreden van een ernstige of zeer ernstige anemie (42 vs 20%) of trombocytopenie (58 vs 15%). Wat betreft het optreden van neutropenie en leukopenie waren er nauwelijks verschillen. Wat betreft de niet-hematologische bijwerkingen traden ernstige of zeer ernstige misselijkheid en vermoeidheid vaker op bij met CAV behandelde patiënten. Haaruitval trad vaker op bij met topotecan behandelde patiënten. Verstopping trad daarentegen vaker op bij met CAV behandelde patiënten<sup>8,9,14</sup>.

In het fase III onderzoek waarin oraal topotecan met de best mogelijke ondersteunende zorg werd vergeleken kwamen bijwerkingen met topotecan vaker voor, maar was het aantal ernstige en zeer ernstige bijwerkingen vergelijkbaar. Bij met topotecan behandelde patiënten betrof het voornamelijk hematologische bijwerkingen, bij met de beste ondersteunende zorg behandelde patiënten aan de ziekte gerelateerde verschijnselen. Het percentage niet-hematologische bijwerkingen was ook vergelijkbaar. In de arm met de best mogelijke ondersteunende zorg kwam dyspneu (>5%) het meest voor, terwijl bij met topotecan behandelde patiënten diarree het meest (>5%) voorkwam<sup>8,9,15</sup>.

**Conclusie:** bij bijna alle met topotecan behandelde patiënten leidt de behandeling tot ernstige of zeer ernstige hematologische bijwerkingen. Meestal zijn deze echter reversibel en/of behandelbaar. Vaak kan de behandeling na aanpassing van de dosis worden voortgezet. Door het gebruik van oraal topotecan neemt het aantal patiënten met een ernstige of zeer ernstige neutropenie iets af maar hebben patiënten meer last van een soms ernstige diarree. Ten opzichte van CAV komt het bij de behandeling met parenteraal topotecan vaker tot anemie en/of trombocytopenie maar treden minder vaak ernstige of zeer-ernstige misselijkheid en vermoeidheid op. Ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg treden er bij behandeling met oraal topotecan meer bijwerkingen op.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Als gemeten met de Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung (FACT-L), de Lung Cancer Subscale (LCS) en Trial Outcome Index (TOI) was er in de beide onderzoeken waarin patiënten met oraal te gebruiken topotecan zijn behandeld geen statistisch significant verschil in de scores voor de orale en de parenterale toedieningsweg<sup>9,13,15</sup>.

In vergelijking met parenteraal toegediend topotecan leidde het gebruik van oraal toegediend topotecan tot een geringere verbetering van de symptomen (verbetering in meer dan 20% van de patiënten in 6/9 symptomen vs. 8/9). Er is echter niet aangegeven of er tussen de beide groepen statistisch significante verschillen waren<sup>9,13</sup>.

Ten opzichte van CAV trad er bij het gebruik van parenteraal toegediend topotecan wat betreft de symptomen benauwdheid ( $p=0,002$ ), anorexia ( $p=0,042$ ), heesheid ( $p=0,043$ ), vermoeidheid ( $p=0,032$ ) als ook verstoring van dagelijkse bezigheden ( $p=0,023$ ) significant meer verbetering op<sup>8,14</sup>.

Als gemeten aan de hand met de EQ-5D ging ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg door de behandeling met oraal topotecan over een periode van drie maanden de kwaliteit van leven significant langzamer achteruit (- 0,20 [95% BI: -0,27 - - 0,12] vs -0,05 [95% BI: - 0,11 - 0,02]). In het algemeen leidde de behandeling met topotecan tot een betere controle van de symptomen. Scores voor drie van de acht kenmerkende symptomen waren significant beter: kortademigheid, vermoeidheid en slaaponderbrekingen ( $P<0,05$ )<sup>8,15</sup>.

**Conclusie:** vooral door het gevorderde stadium van de ziekte zijn over de kwaliteit van leven maar een beperkt aantal gegevens beschikbaar. Voorzover bepaald lijkt er geen verschil tussen te zijn tussen oraal en parenteraal topotecan. Ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg leidt de behandeling met oraal topotecan tot een verbetering van de kwaliteit van leven en iets minder ernstige symptomen.

#### **4.d. Ervaring**

Oraal te gebruiken topotecan is in Europa tot nu toe alleen gebruikt in het kader van klinisch onderzoek. Bij klinisch onderzoek zijn wereldwijd inmiddels meer dan 2.500 kuren gebruikt. Topotecan voor oraal gebruik is sinds oktober 2007 beschikbaar in de VS. Het aantal in de dagelijkse praktijk behandelde patiënten is niet bekend. De parenterale toedieningsvorm van topotecan is ruim 10 jaar beschikbaar en is veelvuldig gebruikt bij de behandeling van patiënten met kleincellige longkanker.

**Conclusie:** de ervaring met de werkzame stof is ruim, maar die met de orale toedieningsvorm is vooralsnog beperkt.

**4.e. Toepasbaarheid**

Topotecan mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een nog redelijke lichamelijke conditie (PS≤2). Topotecan wordt voor meer dan 50% onveranderd in de urine uitgescheiden. Er is geen ervaring met het gebruik van topotecan bij patiënten met een matig tot sterk verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) of een ernstige leverfunctiestoornis (serumbilirubine > 170 µmol/l) als gevolg van cirrhose<sup>8,9</sup>.

**4.f. Gebruiksgemak**

Ten opzichte van de parenterale toedieningsvorm kan de mogelijkheid tot orale inname als een voordeel worden gezien.

**5. Overige overwegingen****5.a. Kosten**

De kosten op basis van vier behandelcycli zijn weergegeven in tabel 2. De berekeningen zijn gebaseerd op het lichaamsoppervlak van een gemiddelde mannelijke patiënt (1,8 m<sup>2</sup>). Kosten oraal per dag: 2,3 x 1,8 (= 4,14 mg) x 70,54 = 282 euro; per cyclus: 5 x 282 = 1.410 euro. Kosten parenteraal per dag: 1,5 x 1,8 (= 2,7 mg) x 74,86 = 202 euro; per cyclus: 5 x 202 = 1.010 euro (data: GVS formulier Hycamtin®; Taxe mei 2008).

Tabel 2. Kosten van de orale en parenterale toedieningsvorm van topotecan (AIP excl. BTW).

Geneesmiddel	Prijs per mg (€)	Dosering	Kosten per 4 cycli (€)
Topotecan - tablet 1mg	70,54	2,3 mg/m <sup>2</sup>	5.640
Topotecan - tablet 0,25 mg	70,54	2,3 mg/m <sup>2</sup>	pm
Topotecan - inf.poeder 4 mg	74,86	1,5 mg/m <sup>2</sup>	4.040

<sup>1</sup> toediening gedurende de eerste 5 dagen van een driewekelijkse cyclus.

<sup>2</sup> mediaan aantal cycli in alle klinische onderzoeken.

**Conclusie:** Op basis van alleen de medicijnkosten is oraal topotecan duurder dan parenteraal topotecan. Het gebruik van de parenterale toedieningsvorm gaat echter gepaard met bijkomende kosten voor onder andere de parenterale toediening. Ook kan spillage optreden.

**6. Door de fabrikant aangegeven waarde van topotecan****6.a. Claim van de fabrikant**

Oraal topotecan dient conform de indicatiestelling te worden gebruikt als monotherapie bij patiënten met recidiverend kleincellige longkanker voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht.

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

Binnen het kader van de geregistreerde indicatie is het gebruik van de orale toedieningsvorm van topotecan een alternatief voor het gebruik van de parenterale toedieningsvorm en van eveneens parenteraal toegediend CAV. Wanneer de behandeling met topotecan meer dan drie maanden na het beëindigen van de voorgaande behandeling wordt gestart is topotecan werkzaam bij ongeveer een kwart van de patiënten met een nog goede of nog redelijke conditie. De mediane algehele overleving van deze behandeling bedraagt ongeveer acht maanden. Bij patiënten die bij terugkeer van de ziekte niet meer in aanmerking komen voor een parenterale behandeling, is topotecan als toevoeging aan de best mogelijke ondersteunende zorg beperkt werkzaam. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt het ziekteproces vertraagd. Ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg neemt de mediane overleving met drie maanden toe tot ongeveer zes maanden. De beschikbaarheid van de orale toedieningsvorm kan als een voordeel worden gezien. Ten opzichte van parenteraal toegediend topotecan leidt het gebruik van de orale toedieningsvorm echter vaker tot een soms ernstige diarree.

## 7. CFH-advies

Voor de behandeling van patiënten met vergevorderde kleincellige longkanker en een goede of nog redelijke conditie kan in de tweede lijn gebruik worden gemaakt van topotecan of van de combinatie cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine. De orale en de parenterale toedieningsvormen van topotecan zijn even werkzaam en effectief. Patiënten die niet meer voor een parenterale behandeling in aanmerking komen, kunnen worden behandeld met oraal te gebruiken topotecan.

## 8. Literatuur

1. Zandwijk N van, Leeuwen FE van, Poos MJJC. Hoe vaak komt longkanker voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM 2005, pp XXX-XXX ([www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl)).
2. Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ, Payne M. Oxford Handbook of Oncology (2<sup>nd</sup> edition). Oxford University Press, Oxford, UK. 2006, pp 210-214.
3. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Small Cell Lung Cancer. V.I.2008. ([nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)).
4. Zandwijk N van, Vansteenkiste J, Festen J. Deel IX, Hoofdstuk Tumoren. In: Demedts M, Dijkman JH, Hilvering C en Postma DS. Leerboek Longziekten. Van Gorcum /Universitaire Pers Leuven, Assen/Leuven 1999.
5. IKMN. Kleincellig bronchuscarcinoom. Regionale Richtlijn IKMN. Versie 1.2. 2007 ([www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn\\_id=353](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=353)).
6. Ferraldeschi R, Baka S, Jyoti B, et al. Modern management of small-cell lung cancer. Drugs 2007;67:2135-2152.
7. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, et al. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. J Thor Oncol 2007; 2:348-354.
8. EPAR topotecan (Hycamtin®) (08-05-2008). EMEA, London, UK ([www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Hycamtin/070996n1.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Hycamtin/070996n1.pdf)).
9. 1B-tekst topotecan (Hycamtin®) (18/03/2008). EMEA, London, UK ([www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Hycamtin/H-123-PI-nl.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Hycamtin/H-123-PI-nl.pdf)).
10. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
11. 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](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
12. Von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2001; 19:1743-1749.
13. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25 :2086-2092.
14. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17:658-67.
15. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5441-5447.

*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



# Kostenconsequentieraming van opname van topotecan (Hycamtin®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

## 1. Inleiding

Topotecan voor oraal gebruik is geregistreerd als monotherapie bij patiënten met recidiverende kleincellig longcarcinoom (Small Cell Lung Cancer of SCLC) voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht. Hoewel er in Nederland momenteel geen richtlijnen bestaan voor tweedelijnsbehandeling van SCLC patiënten, wordt bij de behandeling vooral gebruik gemaakt van de parenterale toepassing van topotecan (IV), de combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en vinicristine (CAV) en best mogelijke ondersteunende zorg (Best Supportive Care of BSC). Chemotherapie wordt daarbij standaard aangevuld met de best mogelijke palliatieve en ondersteunende zorg. In deze kostenconsequentieraming (KCR) worden de meer-/minderkosten van opname van topotecan oraal in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) geschat.

## 2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze KCR volgt de berekeningen van de fabrikant en beschouwd daarbij alleen de veranderingen in kosten ten laste van het (extramurale) farmaciebudget.

### *Aantallen patiënten*

Longkanker is wereldwijd de meest voorkomende kankergerelateerde doodsoorzaak. In Nederland wordt bij circa 9.000 mensen per jaar longkanker vastgesteld [1]. Ongeveer 20% van hen heeft SCLC, waarvan 75% in de vorm van extensive disease (ED) en 25% limited disease (LD) [2, 3]. Conform de aanname van de fabrikant gaat het CVZ er vanuit dat deze incidentiecijfers (in de tijd) niet aan verandering onderhevig zijn. Afhankelijk van de lichamelijke conditie en eventuele nier- of leverstoornissen, komt van de patiënten met ED dan wel LD respectievelijk slechts 29% en 40% in aanmerking voor tweedelijnsbehandeling [4]. Het geschatte aantal SCLC patiënten komt hierbij op 1.800 per jaar.

### *Kosten van gebruik*

Voor de berekening van kosten van de alternatieve behandelmethoden voor SCLC wordt uitgegaan van het lichaamsoppervlak van een gemiddelde mannelijke patiënt van 70 kg (i.e. 1,8 m<sup>2</sup>).

*Kosten van behandeling met topotecan oraal.* De aanbevolen dosis topotecan oraal (in capsules) is 5 dagen achtereen 2,3 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak/dag, met een interval van 3 weken. De apotheekinkoopprijs bedraagt €750,41 per 10 capsules van 1 mg. Wanneer wordt uitgegaan van 100% therapietrouw en gemiddeld 3,59 behandelcycli per patiënt [6, 7] bedragen de totale kosten per behandeling €5.711 (inclusief afronding in dosering (i.e. 4 capsules per kuur), BTW, clawback en afleververgoeding).

*Kosten van behandeling met topotecan IV.* De aanbevolen dosis topotecan IV is 5 dagen achtereen 1,5 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak/dag, toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten per dag, met een interval van 3 weken. De apotheekinkoopprijs bedraagt €74,86\* per injectieflacon van 1 mg. Wanneer wordt uitgegaan van gemiddeld 3,59 behandelcycli per patiënt [6, 7] bedragen de totale kosten per behandeling €4.031 (inclusief spillage).

\* De fabrikant hanteert verschillende prijzen in het aanvraagformulier GVS (€74,86 per mg) en de economische evaluatie (€79,64 per mg).

*Kosten van behandeling met CAV.* De aanbevolen doseringschema voor CAV is: cyclofosfamide 1000 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, doxorubicine 45 mg/m<sup>2</sup> en vinicristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, met een interval van 21 dagen. De apotheekinkooprijzen bedragen €0,03 (C), €1,433 (A) en €8,55 (V) per

mg. Wanneer wordt uitgegaan van gemiddeld 3 behandelcycli per patiënt [5], bedragen de totale kosten per behandeling €677 (inclusief spillage).

*Kosten van behandeling met BSC.* De kosten van BSC gaan niet ten laste van het farmaciebudget en worden derhalve door in deze KCR buiten beschouwing gelaten.

### 3. Kostenconsequentieraming

#### **Marktpenetratie**

Huidig gebruik van topotecan IV, CAV en BSC. Van de patiënten met SCLC die in behandeling komen voor behandeling met chemotherapie schat de fabrikant en het CVZ dat momenteel gemiddeld 27% wordt behandeld met topotecan IV. Het huidige gebruik van CAV wordt klein geschat (<5%) en overige patiënten krijgen BSC.

Toekomstig gebruik van topotecan oraal in plaats van topotecan IV. Gegeven de geclaimde therapeutische gelijkwaarde (in termen van effectiviteit en veiligheid op langere termijn), het grotere gebruikersgemak van orale toediening en de belangen van het ziekenhuis (zowel wat betreft capaciteitsbenutting als wat betreft beslag op het ziekenhuisbudget), gaat, gelijk de fabrikant, het CVZ uit van een relatief grote mate van substitutie van topotecan IV door topotecan oraal (in 2009: 85%; in 2010: 90%; in 2011: 95%).

Gebruik van topotecan oraal in plaats van CAV en BSC. De fabrikant en het CVZ verwacht dat topotecan oraal tevens een substituut gaat vormen voor de overige behandelmethoden (CAV en BSC) in circa 10% van de gevallen.

#### **Raming**

Gegeven oraal toedieningsvorm vindt er verschuiving van behandelkosten van SCLC patiënten plaats (i.e. van intramurale ziekenhuiskosten naar extramurale kosten ten laste van het farmaciebudget). De berekeningen van de veranderingen in het farmaciebudget zijn hierbij gebaseerd op het geschatte aantal patiënten dat in 2009, 2010 en 2011 extramuraal wordt behandeld met topotecan oraal en de gebruikskosten hiervan. Om inzicht te krijgen in mogelijke variatie in budgetveranderingen zijn daarnaast twee scenario's doorgerekend met lagere medicatiesubstitutie (-5% voor topotecan IV, CAV en BSC door topotecan oraal) en een scenario met hogere medicatiesubstitutie (+5%).

In onderstaande tabel staan de kostenconsequenties weergegeven voor de hierboven beschreven uitgangspunten.

Tabel: Ramingen bij opname topotecan oraal in GVS voor verschillende scenario's voor komende jaren

<b>Substitutie scenario</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>
Laag (-5%)	572	€780.000	€868.000	€912.000
Gemiddeld	572	€987.000	€1.031.000	€1.075.000
Hoog (+5%)	572	€1.115.000	€1.195.000	€1.239.000

Opname van topotecan oraal in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal €912.000 per jaar en maximaal €1.239.000 op jaarbasis.

Deze KCR is uitsluitend doorgerekend voor het farmaciebudget en geeft derhalve beperkt inzicht in de 'overall' impact op het zorgbudget bij eventuele opname van topotecan oraal in het GVS. Thuisgebruik van topotecan oraal resulteert mogelijk in (aanzienlijke) besparingen in administratiekosten behorende bij intraveneuze toediening van chemotherapie (topotecan IV en

CAV). Tevens worden kosten van spillage intraveneuze medicatietoediening niet meegenomen, hetgeen eveneens zou kunnen leiden tot minderkosten ten laste van het zorgbudget. Meerkosten voor het zorgbudget worden eventueel veroorzaakt door inclusie van kostenveranderingen bij substitutie van 'goedkope' BSC door 'dure' topotecan oraal. Conform de verwachtingen van de fabrikant, verwacht het CVZ daarnaast tenslotte een toenemend off-label gebruik van topotecan oraal, hetgeen eventueel ook extra meerkosten met zich brengt.

#### 4. Conclusies

Opname van topotecan oraal in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal circa 0,9 miljoen euro per jaar en maximaal circa 1,3 miljoen euro op jaarbasis. Onzekere factoren in deze KCR betreffen: de toekomstige incidentie van SCLC patiënten als ook het huidige en toekomstig gebruik van de alternatieve tweedelijnsbehandelmethode.

#### 5. Referenties

1. Zandwijk N van, Leeuwen FE van, Poos MJJC. Hoe vaak komt longkanker voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM 2005, pp XXX-XXX ([www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl)).
2. Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ, Payne M. Oxford Handbook of Oncology (2nd edition). Oxford University Press, Oxford, UK. 2006, pp 210-214.
3. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Small Cell Lung Cancer. V.I.2008. ([nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)).
4. Omrodt D, Spencer CM. Topotecan: a review of its efficacy in small cell lung cancer. *Drugs* 1999; 58(3):533-51.
5. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658-67.
6. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 :2086-2092.
7. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5441-5447.