

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

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
20 april 2009

Ons kenmerk
PAK/28105217

Behandeld door
dr. M.H.J. Eijgelshoven

Doorkiesnummer
(020) 797 85 54

Onderwerp
Sorafenib bij schildkliercarcinoom,
uitbreiding nadere voorwaarden

Geachte heer Klink,

Recentelijk is onderzoek gepubliceerd betreffende de werkzaamheid van sorafenib, een tyrosinekinase remmer met de handelsnaam Nexavar®, bij patiënten met therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom. Deze literatuurgegevens in combinatie met positieve ervaring in de praktijk leiden ertoe dat sorafenib steeds vaker wordt toegepast bij deze patiënten. Op verzoek van de beroepsgroep heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over de wetenschappelijke onderbouwing van deze behandeling, zodat deze behandeling eventueel voor vergoeding in aanmerking kan gaan komen.

Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden voor sorafenib op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering uit te breiden met de zeldzame indicatie "patiënten met therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom".

Achtergrond

De standaardbehandeling van niet-medullair schildkliercarcinoom is chirurgische verwijdering van alle tumorweefsel en zo nodig toediening van radioactief jodium. In een klein aantal gevallen biedt deze behandeling geen uitkomst. Bij deze kleine patiëntengroep kan inzet van het geneesmiddel sorafenib een verbetering tot stand brengen, dan wel de voortgang van de ziekte tot staan brengen gedurende een langere periode. Nexavar® (sorafenib) is hiervoor echter niet geregistreerd.

Omdat de vergoeding van sorafenib via nadere voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering beperkt is tot die indicaties die ook in de registratietekst zijn genoemd, valt de ongeregistreerde indicatie therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom hier niet onder. De behandelaren zijn van mening, dat deze patiënten ook aanspraak zouden moeten krijgen op sorafenib, daarom hebben zij het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht hierover een advies uit te brengen.

Conclusies CFH

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft zich recentelijk uitgesproken over het toepassen van sorafenib bij patiënten met therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom. Hiervoor heeft de CFH de criteria voor beoordeling van ongeregistreerde indicaties toegepast. Deze zijn:

- voldoende onderbouwing van de werkzaamheid;
- de indicatie mag in Nederland niet vaker voorkomen dan 1 op 150.000 en
- de betreffende patiënten kunnen niet behandeld worden met een voor die indicatie in Nederland geregistreerd geneesmiddel.

De CFH heeft het volgende geconcludeerd. Het aantal patiënten in Nederland met een therapieresistente vorm van schildkliercarcinoom is minder dan 1 op 150.000 en behandeling van deze patiënten met enig ander voor deze indicatie geregistreerd geneesmiddel is niet mogelijk. Uit de beschikbare klinische onderzoeksgegevens komt naar voren dat sorafenib bij patiënten met therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom een verbetering tot stand kan brengen, dan wel de voortgang van de ziekte tot staan kan brengen gedurende ongeveer 4 tot meer dan 18 maanden. Op grond hiervan concludeert de CFH dat de werkzaamheid van sorafenib bij therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom wetenschappelijk voldoende is onderbouwd.

De CFH schat dat jaarlijks tussen de 7 en 15 nieuwe patiënten met een therapieresistente vorm van schildkliercarcinoom zijn aangewezen op behandeling met 2 maal daags 400 mg sorafenib. Uitgaande van een mediane behandelduur van 27 weken zoals gerapporteerd in de literatuur, resulteert dit in meerkosten voor de verzekering van ongeveer € 150.000 tot € 300.000.

Reactie geconsulteerde partijen

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

De beroepsgroep en de firma Bayer, producent van sorafenib, zijn het eens met het advies van het CVZ en hebben geen verdere opmerkingen. Van de geconsulteerde patiëntenorganisatie is geen commentaar ontvangen.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) heeft wel bezwaren tegen het CVZ advies. ZN is van mening dat uitbreiding van de vergoeding voor deze indicatie niet nodig is en niet in overeenstemming is met de uitgangspunten voor opname van ongeregistreerde indicaties op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Via het toepassen van de criteria uit het Cellcept-arrest zou voor het zeer beperkte aantal patiënten dat daadwerkelijk op deze therapie is aangewezen vergoeding gerealiseerd kunnen worden. CVZ is van mening dat het laten afhangen van de aanspraak van een verzekerde van de uitkomst van een procedure vergelijkbaar met de Cellcept casus voor verzekerden geen duidelijkheid biedt. Dit terwijl in de ogen van het CVZ de vergoedingsvoorwaarden kunnen worden uitgebreid omdat wel wordt voldaan aan de criteria voor vergoeding van niet-geregistreerde indicaties. Door de wettelijke uitbreiding van de vergoeding is voor iedereen duidelijk dat sprake is van een te verzekeren prestatie.

Overweging CVZ

Mede op basis van de ontvangen reacties komt het CVZ tot de volgende conclusies:

- Voor de indicatie therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom is sorafenib niet geregistreerd. Volgens de registratietekst dient behandeling met Nexavar® te worden begeleid door een arts die ervaren is met het gebruik van therapieën tegen kanker;
- Op enig moment zijn er slechts enkele tientallen patiënten met niet-medullair schildkliercarcinoom die niet meer behandeld kunnen worden met de bestaande geregistreerde geneesmiddelen of andere niet-medicamenteuze therapieën;
- De beschikbare onderzoeksgegevens en ervaringen uit de praktijk geven de CFH voldoende aanleiding om te concluderen dat het toepassen van sorafenib bij deze zeldzame indicatie wetenschappelijk voldoende is onderbouwd.

Met inachtneming van het bovenstaande komt het CVZ tot de conclusie, dat de kosten van het gebruik van sorafenib door een patiënt met een therapieresistente vorm van niet-medullair schildkliercarcinoom in aanmerking komen om te worden vergoed vanuit de zorgverzekering. Daarom adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden op bijlage 2 voor dit geneesmiddel zodanig uit te breiden dat deze verzekerden ook aanspraak kunnen maken op dit geneesmiddel.

Dit advies leidt tot de volgende omschrijving voor de nadere voorwaarden voor sorafenib:

43. Sorafenib

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde

- a. met gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom, na het falen van een behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of als deze middelen niet kunnen worden toegepast, of
- b. met hepatocellulair carcinoom bij wie een in opzet curatieve behandeling of een locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch zinvol wordt geacht, of
- c. met therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Beoordelingsrapport sorafenib (Nexavar®) bij de indicatie therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom.

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het geneesmiddel sorafenib (Nexavar®) bij de indicatie therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen.

Het aantal patiënten in Nederland met een therapieresistente vorm van schildkliercarcinoom is minder dan 1:150.000. De resultaten van het beschikbare onderzoek wijzen op een nuttige klinische werkzaamheid van sorafenib bij patiënten met therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom. Uit één open klinisch onderzoek bij 30 patiënten met progressief, therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom zijn aanwijzingen verkregen dat behandeling met sorafenib een verbetering tot stand kan brengen dan wel de voortgang van de ziekte tot staan kan brengen gedurende ongeveer 4 tot meer dan 18 maanden. Op grond hiervan luidt de conclusie dat de werkzaamheid van sorafenib bij progressief, therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom wetenschappelijk voldoende is onderbouwd. Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel is niet mogelijk.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze is vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas (zie ook www.fk.cvz.nl).

2. Vraagstelling

De Sectie Endocrinologie van de Nederlandse Internisten Vereniging heeft een verzoek ingediend bij het CVZ om de voorwaarden voor vergoeding van sorafenib zoals vermeld op Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering aan te passen zodat onder bepaalde voorwaarden ook patiënten met niet-medullair schildkliercarcinoom voor wie geen conventionele behandelingsmogelijkheden meer bestaan, ten laste van de Zorgverzekeringswet kunnen worden behandeld.

3. Regelgeving

Sorafenib is opgenomen op Bijlage 2, horend bij de Regeling zorgverzekering, en niet geregistreerd voor de behandeling van (therapieresistent) niet-medullair schildkliercarcinoom. Het gaat dus om een voor sorafenib niet geregistreerde indicatie. Hieromtrent is de volgende regelgeving van toepassing.

“In het algemeen komen geneesmiddelen voor vergoeding in aanmerking ongeacht de indicatie waarvoor deze worden voorgeschreven. Voor een aantal geneesmiddelen heeft de minister op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering het recht op vergoeding wél gekoppeld aan indicaties. Dit houdt in dat de op bijlage 2 opgenomen geneesmiddelen slechts bij de door de minister aangewezen indicaties voor vergoeding in aanmerking komen. Zie voor een overzicht van deze nadere voorwaarden Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering van het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl). Voor een aantal geneesmiddelen op bijlage 2 heeft de minister naast één of meerdere geregistreerde indicaties de bepaling opgenomen dat ook niet-geregistreerde indicaties voor vergoeding in aanmerking kunnen komen. Van recht op vergoeding is echter alleen sprake indien:

- de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners voorkomt; én
- de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd; én
- in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

De CFH adviseert de zorgverzekeraars zo nodig over de vraag of een voor een andere indicatie geregistreerd geneesmiddel bij zo'n zelden voorkomende aandoening wel of niet valt onder de verzekerde farmaceutische zorg. De CFH beoordeelt de onderbouwing van de werkzaamheid van de farmacotherapie ten opzichte van de mogelijke andere medicamenteuze behandelingen en het aantal patiënten dat aan de betreffende aandoening lijdt. De CFH geeft betreffende de beoordeling van deze criteria slechts een advies. De zorgverzekeraar neemt de uiteindelijke beslissing. Wanneer over een geneesmiddel nieuwe gegevens worden aangedragen is herbeoordeling mogelijk. Regelmatig wordt bekeken of het advies nog actueel is."

Er bestaat volgens de huidige regelgeving geen aanspraak op vergoeding van sorafenib bij niet geregistreerde indicaties met inbegrip van (therapieresistent) niet-medullair schildklier carcinoom.

In dit rapport wordt nagegaan of de toepassing van sorafenib bij therapieresistent niet-medullair schildklier carcinoom aan de voorwaarden voor opname op Bijlage 2 voldoet.

4. Toelichting

4.a. Toelichting indicatie

Niet-medullair schildklier carcinoom is een betrekkelijk weinig voorkomende endocriene maligniteit.

Natuurlijk beloop

Onbehandeld leidt de aanwezigheid van therapieresistent niet-medullair schildklier carcinoom na verloop van tijd tot metastasen in de longen, botten en andere weefsels en organen en uiteindelijk tot de dood. In een onderzoek naar de waarde van behandeling met doxorubicinebevattende chemotherapie bij patiënten met niet-medullair schildklier carcinoom die metastasen op afstand hadden die geen opname van jodide meer toonden was progressievrije overlevingstijd ongeveer twee maanden en de mediane algemene overlevingstijd ongeveer 8 maanden (Shimaoka et al., 1985). Ook meer recent onderzoek duidt erop dat schildklier carcinoom dat geen radioactief jodium meer opneemt, recidieven toont of metastasen heeft, een slechte prognose heeft. De overleving is vaak niet meer dan drie jaar (Pittas et al., 2000; Wang et al., 2000).

Epidemiologie

Het schildklier carcinoom is een zeldzame aandoening. Er zijn verschillende vormen van schildklier carcinoom waarvan de papillaire en de folliculaire soort het meest voorkomen. Deze worden aangeduid als de gedifferentieerde schildklier carcinoomen (er bestaan echter ook gedifferentieerde vormen van medullair schildklier carcinoom) en vormen ongeveer 80%-90% van alle schildklier carcinoomen waarbij de papillaire vorm driemaal zo vaak optreedt als de folliculaire. De overige 10%-20% bestaat uit medullair en anaplastisch schildklier carcinoom. De incidentie van niet-medullair schildklier carcinoom is bij mannen 1/100.000/jaar en bij vrouwen 3/100.000/jaar, gemiddeld derhalve 2/100.000. Het aantal nieuwe patiënten met een niet-medullair schildklier carcinoom in Nederland wordt geschat op ongeveer 320. Door de lange overleving en het ouder worden van de mensen in het algemeen neemt de prevalentie van schildklier carcinoom toe. Het 10-jaarsoverlevingspercentage bij patiënten van middelbare leeftijd is ongeveer 80% tot 95%. Indien na de aanvankelijke operatieve behandeling een plaatselijk recidief ontstaat (5-20%) of metastasen op afstand aanwezig blijken te zijn (10-15%) daalt de overleving na vijf jaar tot 40%. De prevalentie in Nederland van mensen met niet-medullair schildklier carcinoom is ongeveer 4000.

Men schat dat ongeveer 5% tot 10% van de patiënten met een niet-medullair schildklier carcinoom metastasen op afstand heeft of een plaatselijk recidief krijgt; het gaat dus in Nederland om ongeveer 15-30 nieuwe patiënten per jaar. Naar schatting komt de helft van deze patiënten niet in aanmerking voor operatie of behandeling met radioactief jodium. Het aantal therapieresistente patiënten dat in beginsel is aangewezen op behandeling met sorafenib bedraagt derhalve ongeveer 7-15 per jaar (Werkgroep Gedifferentieerd Schildklier carcinoom, 2008).

Behandeling

De prognose van niet-medullair schildklier carcinoom is gunstig en de incidentie is laag. Hierdoor is de bewijsvoering van klinische werkzaamheid van verschillende

behandelwijzen beperkt en doorgaans gebaseerd op observationeel onderzoek en retrospectieve analyses. De behandeling van niet-medullair schildkliercarcinoom is chirurgische verwijdering van alle tumorweefsel en zo nodig toediening van radioactief jodium. De prognose is betrekkelijk goed. Bij 5% tot 10% van de patiënten worden metastasen op afstand gevonden of doet zich een plaatselijk recidief voor. Deze vormen de belangrijkste oorzaak van overlijden (plaatselijk recidief geeft een kans op mortaliteit van 17% tot 64%). De behandeling bestaat dan in het algemeen uit operatie (plaatselijk recidief) en behandeling met radioactief jodium (metastasen op afstand) maar bij een aantal patiënten biedt deze laatste vorm van behandeling geen uitkomst omdat de tumorcellen het vermogen om jodide-ionen op te nemen gedeeltelijk of geheel hebben verloren (Schildkliercarcinoom, Landelijke Richtlijn, Versie 1.1, 2007). Literatuur over de waarde van uitwendige radiotherapie is erg schaars. In overzichtsartikelen geeft men in het algemeen aan dat uitwendige radiotherapie is aangewezen bij een recidief waarbij geen tot zeer beperkte opname van ¹³¹J is en na chirurgie sprake is van een microscopische rest. Er zijn recent aanwijzingen verkregen dat behandeling met de tyrosinekinaseremmer sorafenib voor deze patiënten uitkomst kan bieden.

In Nederland wordt het beleid ten aanzien van de behandeling van niet-medullair schildkliercarcinoom gecoördineerd door de CBO Consensuswerkgroep Gedifferentieerd Schildkliercarcinoom, waarin de bij de behandeling betrokken medische specialismen zijn vertegenwoordigd. De farmacologische behandeling wordt gestuurd vanuit de Sectie Endocrinologie van de Nederlandse Internisten Vereniging, waarin alle universitaire medische centra zijn vertegenwoordigd.

4.b. Toelichting sorafenib

4.b.1. Geregistreeerde indicaties

Sorafenib (*Nexavar*[®]) kent de volgende geregistreeerde indicaties:

- hepatocellulair carcinoom;
- niercelcarcinoom.

4.b.2. CFH-advies

De huidige CFH-adviezen luiden als volgt:

Sorafenib of sunitinib kan worden gebruikt als tweedelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. Zowel sorafenib als sunitinib hebben een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. De Commissie benadrukt dat een directe vergelijking van beide middelen van belang is voor een definitieve plaatsbepaling. De ervaring met sorafenib is beperkt.

Sorafenib kan worden gebruikt ter behandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom in een goede of matige lichamelijke toestand bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht. Aanvullende gegevens over werkzaamheid en bijwerkingen bij patiënten met een slechte leverfunctie zijn van belang voor een definitieve plaatsbepaling.

4.b.3. Nadere voorwaarden

De nadere voorwaarden voor de toepassing van sorafenib luiden als volgt:

uitsluitend voor een verzekerde

- a. met gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom, na het falen van een behandeling met interferon-alfa of interleukine-2 of als deze middelen niet kunnen worden toegepast, of
- b. met hepatocellulair carcinoom bij wie een in opzet curatieve behandeling of een locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch-zinvol wordt geacht.

5. Uitgangspunten beoordeling

De toepassing van sorafenib bij therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom betreft een niet-geregistreerde indicatie.

Voor aanpassing van de nadere voorwaarden is het van belang de volgende vragen te beantwoorden:

- Hoeveel patiënten met niet-medullair schildklier carcinoom hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met sorafenib is aangewezen?
- Is de werkzaamheid van sorafenib bij de indicatie therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
- Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel mogelijk?

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde.

5.a. Hoeveel patiënten met niet-medullair schildkliercarcinoom hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met sorafenib aangewezen is?

Uit de onder 4.a. vermelde berekening blijkt dat het aantal patiënten met een therapieresistente vorm van schildkliercarcinoom ongeveer 7 tot 15 bedraagt.

Conclusie:

Het aantal patiënten in Nederland met een therapieresistente vorm van schildkliercarcinoom is minder dan 1:150.000.

5.b. Is de werkzaamheid van sorafenib bij de indicatie niet-medullair schildkliercarcinoom voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 14 oktober 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'sorafenib', 'non-medullar thyroid carcinoma', 'follicular thyroid carcinoma' en 'papillary thyroid carcinoma'. Dit literatuuronderzoek leverde één publicatie op die hieronder wordt samengevat.

Er zijn ook twee abstracts van de jaarlijkse vergadering van de American Society of Clinical Oncology in 2006 resp. 2008 beschikbaar betreffende de toepassing van sorafenib bij patiënten met gemetastaseerd papillair schildkliercarcinoom resp. gemetastaseerd voortgeschreden schildkliercarcinoom die voor de onderhavige beoordeling echter buiten beschouwing blijven.

Klinisch onderzoek

Gupta-Abramson et al. (2008) verrichtten een open fase 2 onderzoek naar de werkzaamheid van sorafenib bij dertig patiënten (vijftien mannen en vijftien vrouwen) met progressief voortgeschreden schildkliercarcinoom. De patiënten hadden een schildkliercarcinoom met metastasen dat niet meer verbeterde door behandeling met radioactief jodium. De gemiddelde leeftijd was 63 jaar (bereik 31-89 jaar). Het ging in 18 gevallen om een papillair carcinoom, in negen gevallen om een folliculair carcinoom en in drie gevallen om een andere vorm van schildkliercarcinoom (twee slecht gedifferentieerd/anaplastisch, één medullair). Alle patiënten waren geopereerd en 28 hadden behandeling met radioactief jodium ondergaan. Vijf patiënten hadden tevoren andere vormen van behandeling gekregen (chemotherapie n=3; experimentele behandeling n=2). Elf patiënten hadden tevoren radiotherapie ondergaan. Bij alle patiënten was er radiologisch bewezen progressie van de ziekte in het afgelopen jaar. De levensverwachting was echter meer dan drie maanden. De patiënten kregen sorafenib in een orale dosering van tweemaal per dag 400 mg gedurende tenminste 16 weken (mediaan 27 weken). Elke vier weken werd de klinische toestand beoordeeld en een aantal onderzoeken verricht. De belangrijkste uitkomstmaten waren 'best objective

response rate' en 'stable disease' die werden vastgesteld op grond van CT of MRI scans. Vijf patiënten trokken zich binnen twee maanden na het begin van het onderzoek terug en voor deze patiënten waren geen scans beschikbaar voor beoordeling. Drie van deze patiënten trokken zich terug als gevolg van bijwerkingen (ernstige huiduitslag, verergering van hartaandoening, vermoeidheid), één als gevolg van een complicatie van bestraling die geen verband hield met het schildklier carcinoom en één wegens onvoldoende therapietrouw. Uit de resultaten blijkt dat zeven patiënten een gedeeltelijke radiologische verbetering (van meer dan 30% afname van de grootte van de tumor) toonden met een duur van meer dan 18 tot 84 weken. Zestien patiënten hadden een stabiele ziekte met een duur van 14 tot meer dan 89 weken. Twee patiënten hadden progressie van hun ziekte (slecht gedifferentieerd resp. anaplastisch schildklier carcinoom). De mediane progressievrije overleving was 79 weken voor alle patiënten en 84 weken voor de patiënten met goed gedifferentieerde schildklier carcinoomen. Het algehele percentage patiënten dat klinisch nut van deze behandeling ondervond (dat wil zeggen gedeeltelijke verbetering en stabiele ziekte) was 77%. De bijwerkingen waren in overeenstemming met die waargenomen in andere onderzoeken.

De onderzoekers concluderen dat sorafenib bij patiënten met therapieresistent niet-medullair schildklier carcinoom een nuttige antitumorwerkzaamheid bezit die in nader onderzoek verder dient te worden onderzocht.

Hierbij dient te worden aangetekend dat stabilisering van de ziekte bij deze groep patiënten met snelle progressie als klinisch relevant kan worden beschouwd. Het ziektebeloop bij patiënten met gemetastaseerd niet-medullair schildklier carcinoom kan soms 'indolent' zijn waarbij patiënten ondanks de aanwezigheid van de tumor jarenlang klachtenvrij blijven. De patiënten die deelnamen aan het onderzoek van Gupta-Abramson et al. (2008) toonden echter een snelle progressie en voor deze subgroep zou sorafenib van belang kunnen zijn.

Conclusie:

Uit één open klinisch onderzoek bij 30 patiënten met therapieresistent niet-medullair schildklier carcinoom zijn aanwijzingen verkregen dat behandeling met sorafenib een verbetering tot stand kan brengen dan wel de voortgang van de ziekte tot staan kan brengen gedurende ongeveer 4 tot meer dan 18 maanden.

Terzijde zij vermeld dat onlangs ook een onderzoek is gepubliceerd over de toepassing van een aan sorafenib verwante stof (axitinib) bij dezelfde indicatie met min of meer dezelfde resultaten (Cohen et al., 2008). Ook zij vermeldt dat in het LUMC thans een onderzoek loopt dat de resultaten van Gupta-Salomonsen et al. lijkt te bevestigen.

5.c. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel mogelijk?

Er zijn geen geneesmiddelen geregistreerd of rationele apotheekbereidingen beschikbaar voor de behandeling van therapieresistent niet-medullair schildklier carcinoom.

Conclusie:

Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding is niet mogelijk.

6. Eindconclusie

Het aantal patiënten in Nederland met een therapieresistente vorm van schildklier carcinoom is minder dan 1:150.000. De resultaten van het beschikbare onderzoek wijzen op een nuttige klinische werkzaamheid van sorafenib bij patiënten met therapieresistent niet-medullair schildklier carcinoom. Uit één open klinisch onderzoek bij 30 patiënten met progressief, therapieresistent niet-medullair schildklier carcinoom zijn aanwijzingen verkregen dat behandeling met sorafenib een verbetering tot stand kan brengen dan wel de voortgang van de ziekte tot staan kan brengen gedurende ongeveer 4 tot meer dan 18 maanden. Op grond hiervan luidt de

conclusie dat de werkzaamheid van sorafenib bij progressief, therapieresistent niet-medullair schildkliercarcinoom wetenschappelijk voldoende is onderbouwd. Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel is niet mogelijk.

7. Literatuur

Cohen EEW, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4708-4713.

Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttasam K, Redlinger M, Ransone K et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4714-4719.

Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000;10:261-268.

Schildkliercarcinoom, Landelijke richtlijn, Versie 1.1, 2007 (zie www.oncoline.nl).

Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155-2160.

Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1107-1113.

Werkgroep gedifferentieerd schildkliercarcinoom, Sorafenib bij patiënten met niet-medullair schildkliercarcinoom – aanvraag tot vergoeding voor niet-geregistreerde indicatie (opgesteld onder auspiciën van de CBO Consensuswerkgroep NMTC [non-medullary thyroid carcinoma] onder voorzitterschap van Dr. Th. Links en de Sectie Endocrinologie van de NIV onder voorzitterschap van Prof. dr. J.W.A. Smit), 2008.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 15 december 2008.