

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
11 augustus 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ2871536

Datum
5 februari 2009

Ons kenmerk
PAK/29011565

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH rapport 09/02: lapatinib (Tyverb®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 11 augustus 2008 heeft u aan het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot lapatinib (Tyverb®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en het CFH-rapport 09/02 die als bijlagen zijn toegevoegd.

Lapatinib (Tyverb®) filmomhulde tabletten van 250 mg zijn, in combinatie met capecitabine, bestemd voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij tumoren met HER2-overexpressie bij progressieve ziekte na eerdere behandeling met een antracyclinederivaat, een taxaan en trastuzumab.

Volgens het CFH rapport zijn er geen geneesmiddelen waarmee lapatinib bij de geregistreerde indicatie vergelijkbaar is, zodat plaatsing op bijlage 1A niet mogelijk is. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B is de therapeutische waarde bepaald.

2/Pak/29011565

Naar de mening van de CFH heeft lapatinib in vaste combinatie met capecitabine, bij de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die al eerder is behandeld met een antracycline, een taxaan en trastuzumab geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van een behandeling met derdelijksmiddelen als capecitabine en vinorelbine.

Concluderend adviseren wij u om lapatinib (Tyverb®) niet op te nemen in het GVS.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/02

lapatinib (Tyverb®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 26
januari 2009

Uitgave

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

Volgnummer

28069539

Afdeling

Pakket

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

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

1. Inleiding

In de brief van 11 augustus 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Tyverb®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. lapatinib (Tyverb®)

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing op bijlage 1B voor.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de indicatie lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij tumoren met HER2-overexpressie, na eerdere behandeling met een antracyclinederivaat, een taxaan en trastuzumab zijn geen andere geneesmiddelen in het GVS opgenomen. Lapatinib is niet onderling vervangbaar met de in het GVS opgenomen middelen die geregistreerd zijn voor toepassing bij gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

2.a.3. Conclusie plaats in het GVS

Lapatinib is niet onderling vervangbaar met in het GVS opgenomen middelen en kan niet worden opgenomen op bijlage 1A.

2.b. Therapeutische waardebeoordeling

Omdat Lapatinib niet onderling vervangbaar is moet voor opname op bijlage 1B de therapeutische waarde van dit middel worden vastgesteld.

2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling

Bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker en met ziekteprogressie na eerdere behandeling met een antracyclinederivaat, een taxaan en trastuzumab laat de combinatie capecitabine/lapatinib een verbetering zien van de tijd tot progressie ten opzichte van capecitabine monotherapie. Uit een vergelijking met de uitkomsten van andere met capecitabine uitgevoerde onderzoeken en met het eveneens in de derde lijn gebruikte vinorelbine blijkt dat voor de voor de combinatie en de genoemde middelen gevonden waarden overeenkomstig zijn.

Een effect op de overleving wordt door de CFH als een belangrijk klinisch eindpunt gezien. De mediane overleving van de combinatie capecitabine/lapatinib is vergelijkbaar met die van capecitabine en vinorelbine monotherapie. Hierbij is het in het registratieonderzoek gevonden verschil tussen de combinatie en capecitabine niet significant. Het bijwerkingenprofiel van de combinatie capecitabine/lapatinib is – met uitzondering van een hogere frequentie van diarree - vergelijkbaar met dat van capecitabine. Het gebruik van vinorelbine leidt in het bijzonder tot hematologische bijwerkingen. De toepasbaarheid van de combinatie capecitabine/lapatinib is vergelijkbaar met die van capecitabine alleen. Vinorelbine wordt parenteraal toegediend.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Op basis van de beschikbare gegevens kan geen therapeutische meerwaarde van de combinatie capecitabine/lapatinib worden vastgesteld bij de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker die progressief is na eerdere behandeling met een antracycline, een taxaan en trastuzumab.

2.c.

2.c.1. Kostenconsequentieraming

Zie voor details de bijgevoegde kostenconsequentieraming.

2.c.2. Conclusie kostenconsequentieraming

Opname van lapatinib in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal circa €5,9 miljoen per jaar en maximaal circa €9,5 miljoen op jaarbasis. Onzekere factor in deze KCR betreft de vraag in hoeverre lapatinib met capecitabine of met andere chemotherapeutica wordt gecombineerd.

3. Conclusie

Lapatinib kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de CFH van oordeel dat de therapeutische meerwaarde van lapatinib niet kan worden vastgesteld. Opname in het GVS van lapatinib gaat gepaard met meerkosten.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport lapatinib (Tyverb®) bij de indicatie gemetastaseerde HER2+ borstkanker na falen van trastuzumab

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel lapatinib (Tyverb®) dat in vaste combinatie met capecitabine is geregistreerd voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker die eerder is behandeld met een antracycline, een taxaan en trastuzumab. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is de combinatie vergeleken met de derdelijnsmiddelen capecitabine en vinorelbine.

Bij de in de registratie genoemde patiëntengroep laat de combinatie capecitabine/lapatinib ten opzichte van de behandeling met alleen capecitabine een verbetering zien van de tijd tot progressie met ongeveer zes weken. Er is een beperkt, niet significant verschil in de algehele overleving ten gunste van de combinatiebehandeling. Op basis van indirecte vergelijking is het behandelresultaat van de combinatie vergelijkbaar met dat van monotherapie met capecitabine en vinorelbine. Met uitzondering van een hogere frequentie van diarree is het bijwerkingenprofiel van de combinatie vergelijkbaar met dat van capecitabine. Het optreden van het handvoetsyndroom is kenmerkend voor beide behandelingen. Het gebruik van vinorelbine leidt vooral tot hematologische bijwerkingen. De toepasbaarheid van lapatinib in combinatie met capecitabine is vergelijkbaar met die van capecitabine monotherapie.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die eerder is behandeld met een antracycline, een taxaan en trastuzumab heeft lapatinib in vaste combinatie met capecitabine ten opzichte van een behandeling met derdelijnsmiddelen als capecitabine en vinorelbine geen therapeutische meerwaarde.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Lapatinib.
<i>Samenstelling</i>	Tablet, filmomhuld 250 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	In combinatie met capecitabine bij gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij tumoren met HER2-overexpressie bij progressieve ziekte na eerdere behandeling met een antracyclinederivaat, een taxaan en trastuzumab.
<i>Dosering</i>	Volwassenen: 1.250 mg lapatinib eenmaal per dag in combinatie met capecitabine 1.000 mg/m ² lich. oppervlak elke 12 uur op dag 1-14 in een kuur van 21 dagen. Lapatinib 1 uur vóór of ten minste 1 uur na de maaltijd innemen. Omdat de biologische beschikbaarheid van lapatinib ongeveer viervoudig kan toenemen (mede bepaald door het vetgehalte van de maaltijd) het toedieningstijdstip ten opzichte van de maaltijd niet wijzigen.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Lapatinib remt de intracellulaire fosforylering van de humane epidermale groeifactor receptor type 2 (HER2, ErbB2 of HER2/neu) en van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR, ErbB1 of HER1) door tyrosinekinase. Remming van de signaaloverdracht van deze receptoren is geassocieerd met stasis en/of celdood.
<i>Bijzonderheden</i>	Er is sprake van voorwaardelijke goedkeuring.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Jaarlijks wordt bij ongeveer 13.000 patiënten borstkanker (ca. 12.000 invasief en ca. 1.300 in situ) vastgesteld en overlijden ongeveer 3.300 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte (schatting gebaseerd op IKC cijfers van 2004/2005)^{1,2}. Rond de 20% van de mammatumoren heeft een overexpressie van de epidermale groeifactorreceptor-2 (HER2+). Metastasering van deze tumoren treedt relatief snel op. HER2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose van de ziekte. De behandeling van lokaal teruggekeerde maar niet meer curatief te behandelen of gemetastaseerde borstkanker is voornamelijk palliatief en gericht op symptoomcontrole en levensverlenging door regressie en/of stabilisatie van de ziekte onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven. De behandeling is vooral medicamenteus. Behalve voor de vermindering van symptomen wordt chirurgie meestal niet meer toegepast. Radiotherapie wordt hoofdzakelijk gebruikt voor de symptomatische behandeling van bot- en hersenmetastasen².

Patiënten met een sterke HER2-overexpressie (IHC3+ of FISH-positief) worden standaard behandeld met trastuzumab. Dit middel wordt gedurende één jaar (neo-)adjuvant gebruikt na een voorgaande antracycline-bevattende behandeling (al dan niet gevolgd door paclitaxel)². HER2+ gemetastaseerde borstkanker wordt in de eerste lijn behandeld met docetaxel (3-wekelijks) of paclitaxel (wekelijks) in combinatie met trastuzumab (eventueel voorafgegaan door een antracycline-bevattende behandeling bij nieuw-gediagnosticeerde patiënten). Recent is ook de toepassing van trastuzumab in combinatie met capecitabine of vinorelbine op dit behandelniveau² (NCCN guideline 2009³). Voor sommige hormoonreceptorpositieve patiënten is een gecombineerde behandeling met trastuzumab en een aromataseremmer een mogelijkheid (bijv. als de taxaanbehandling niet wordt verdragen)². Hoewel het gebruik van tweedelijnscombinatiebehandelingen (bijv. met capecitabine of vinorelbine) nog niet in de 'richtlijn mammacarcinoom' is opgenomen², is het gebruik van deze combinaties bij patiënten bij wie de taxaanbehandling faalt of die deze niet kunnen verdragen sterk in opkomst³. Daarnaast wordt bij patiënten met een relatief traag ziekteverloop vanwege een verondersteld symptoomverminderend effect bij progressie de behandeling met trastuzumab soms voortgezet (Jager et al. 2008⁴). Patiënten met een goede algehele conditie (ECOG PS 0 of 1; Karnovsky PS > 80%) kunnen hierna nog worden behandeld met klassieke, bij patiënten met HER-negatieve tumoren toegepaste derdelijnsmiddelen als capecitabine, vinorelbine, gemcitabine of gepegyleerd liposomaal doxorubicine^{2,3}. Voor patiënten met HER2+ borstkanker bij wie behandelen met trastuzumab niet zinvol meer is of bij wie trastuzumab niet kan worden gebruikt is de combinatie capecitabine/ lapatinib een mogelijk alternatief voor de behandeling met klassieke derdelijnsmiddelen.

Als proteïnekinaseremmer remt lapatinib door binding aan de ATP bindingsplaats op competitieve wijze het intracellulaire tyrosinekinasedomein van de groeifactorreceptoren ErbB1 (EGFR of HER1) en ErbB2 (HER2) waardoor de signaaloverdrachtssystemen van deze receptoren wordt geblokkeerd (EPAR lapatinib⁵; Ciardello & Tortora 2008⁶). De uitkomsten van een aantal klinische onderzoeken geven aan dat lapatinib alleen werkzaam is bij patiënten met HER2+ tumoren (Burstein et al. 2008⁷; Johnston et al. 2008⁸; Di Leo et al. 2008⁹).

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er is geen standaardbehandeling voor patiënten met gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker bij wie de ziekte ondanks de behandeling met trastuzumab (al of niet in combinatie met chemotherapie of een aromataseremmer) progressief is, of bij wie primaire resistentie voor trastuzumab is ontstaan. Hoewel met trastuzumab (al of niet met chemotherapie) kan worden doorbehandeld⁴, wordt aanbevolen na het staken van de behandeling met trastuzumab gebruik te maken van klassieke derdelijnsmiddelen als capecitabine, vinorelbine, gemcitabine en gepegyleerd liposomaal doxorubicine². Hiervan worden capecitabine en vinorelbine het meest gebruikt. Daarom is de combinatie capecitabine/lapatinib vergeleken met capecitabine en vinorelbine monotherapie.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst¹¹, het EPAR⁵ en direct vergelijkende onderzoeken wanneer die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in Med-line, Embase en Cochrane op 08-01-2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("lapatinib"[Substance Name] OR "lapatinib"[All Fields]). Dezelfde zoektermen zijn gebruikt voor ("trastuzumab"[Substance Name] OR "trastuzumab"[All Fields]) en ("capecitabine"[Substance Name] OR "capecitabine"[All Fields]).

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van lapatinib (in vaste combinatie met capecitabine) is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Bij de behandeling van solide tumoren wordt de werkzaamheid van antineoplastische middelen doorgaans beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons, partiële respons, stabilisatie (tenminste 6 weken), en progressie van de ziekte (Therasse et al. 2000¹²). Het responspercentage ('overall response rate' [ORR]) is de som van de complete en partiële responspercentages (CR+PR)¹². De mediane tijd tot progressie (TTP) en de mediane progressievrije overleving (PFS) gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De mediane algehele overleving (OS) is hiervoor de definitieve maat (CHMP guideline 2005¹³). De CFH beschouwt de algehele overleving als het belangrijkste klinische eindpunt.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Onderzoek

De registratie van lapatinib is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van een open label fase III onderzoek (EGF 10051) waarin de combinatie capecitabine/lapatinib (2.000 mg/m² op dag 1 t/m 14 in een cyclus van 21 dagen + lapatinib 1.250 mg dagelijks) is vergeleken met capecitabine monotherapie (2.500 mg/m² volgens schema combinatie) bij vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker na voorgaande behandeling met een antracycline, een taxaan en trastuzumab^{5,10} (Cameron et al. 2008¹⁴). De voornaamste inclusiecriteria waren: progressieve en volgens de RECIST criteria¹² meetbare ziekte (uitgebreid tot lesies met een diameter tussen de 15 en 19 mm als vastgesteld op een andere wijze dan met een CT scan), linkerventrieklejectiefractie (LVEF) binnen normaalwaarden, een goede algehele conditie en een levensverwachting van ten minste 12 weken. Patiënten met hersenmetastasen konden deelnemen bij stabiele ziekte gedurende ten minste 3 maanden. Patiënten met een hartaandoening of met een aandoening met een mogelijk effect op de gastro-intestinale resorptie waren van deelname uitgesloten. De tijd tot progressie als gemeten vanaf randomisatie tot ziekteprogressie of overlijden door borstkanker en beoordeeld op een van de onderzoekers onafhankelijk wijze was het primaire eindpunt. Secundaire eindpunten waren de mediane overleving, de progressievrije overleving (tijd vanaf randomisatie tot ziekteprogressie of overlijden door elke oorzaak), het responspercentage, klinisch voordeel en verschil in kwaliteit van leven^{5,10,14}.

De inclusie van nieuwe patiënten werd gestaakt nadat bij een eerste, vooraf vastgelegde interim-analyse op basis van 114 'events' (ziekteprogressie of overlijden door ziekte) bij 274 patiënten (onderzoekers: 146 events bij 321 patiënten) een significant verschil in de tijd tot progressie werd vastgesteld^{5,10}. Bij het staken van de inclusie omvatte het onderzoek 399 patiënten en waren er 119 sterfgevallen geregistreerd^{5,10}. Vanaf dit moment konden patiënten in de controle-arm ook met lapatinib worden behandeld^{5,14}. Het EGF10051 onderzoek was oorspronkelijk opgezet om met 90% power een 50% verbetering van de tijd tot progressie te kunnen aantonen. Om ook een verschil in mediane overleving te kunnen vaststellen is de opzet naderhand aangepast. Daarbij waren er 457 sterfgevallen nodig om met 80% zekerheid een 30% verbetering van de mediane overleving te kunnen vaststellen (528 patiënten). Als gevolg van het voortijdig sluiten van het onderzoek werd deze doelstelling niet gehaald^{5,14}.

Resultaten

In totaal deden er 399 (NITT), voornamelijk oudere patiënten (86% > 65 jr) met een goede algehele conditie (ECOG PS 0: 60%; PS 1: 40%) aan het onderzoek mee. Bij de meeste patiënten was de ziekte gemetastaseerd (97%; 80% ≥ 2 plaatsen). Vrijwel alle patiënten waren eerder met een

antracycline, een taxaan en trastuzumab behandeld. Bij de meeste patiënten (95%) was trastuzumab gebruikt voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte. De mediane duur van deze behandeling bedroeg ongeveer 45 weken. Bij iets meer dan 25% van de patiënten was de behandeling met trastuzumab minder dan vier weken voor het begin van de onderzoeksbehandeling gestaakt, bij ongeveer 33% tussen de vier en acht weken en bij 40% meer dan 8 weken (mediane tijd 5-6 weken)¹⁴. Ongeveer 50% van de patiënten was eerder al met vinorelbine behandeld, ongeveer 15% met gemcitabine^{5,10}. Het aantal voorgaande behandelingen (lijnen) is niet bekend. Evenmin is duidelijk hoe lang in beide groepen de onderzoeksbehandeling duurde (mediane behandelduur)^{5,10,14}.

Bij de eerste analyse was de mediane tijd tot progressie voor de combinatie capecitabine/lapatinib significant langer dan voor de behandeling met alleen capecitabine: 8,4 vs. 4,4 maanden (tabel 1). De mediane progressievrije overleving bedroeg respectievelijk 8,4 en 4,1 maanden. Voor verdere gegevens over de secundaire parameters zie tabel 1. Bij vrijwel alle patiënten resulteerde de behandeling in een partiële respons (%CR < 1). De 'clinical benefit rate' (CR+PR+SD \geq 6 maanden) bedroeg respectievelijk 27 en 18%¹⁰.

Bij het staken van de inclusie op 03-04-2006 (tweede analyse) was het verschil in de tijd tot progressie minder groot: capecitabine/lapatinib: 6,2 vs. 4,2 maanden voor alleen capecitabine (tabel 1)^{5,14}. Een vergelijkbare ontwikkeling werd gezien voor de progressievrije overleving. De mediane overlevingsduur in de met capecitabine/lapatinib behandelde groep was langer dan in de alleen met capecitabine behandelde groep maar niet significant verschillend (tabel 1). Dit bleek niet te worden veroorzaakt door de overstap van 33 patiënten van de behandeling met alleen capecitabine naar de combinatiebehandeling⁵. Bij een post-hoc uitgevoerde subgroepenanalyse (aantal plaatsen van metastasering < 3 vs \geq 3; ECOG PS 0 vs \geq 1; wel of geen aanwezigheid van levermetastasen) was binnen deze groepen het verschil in de mediane overlevingsduur wel significant. Het resultaat van de voor deze factoren gecorrigeerde totaalanalyse verbeterde echter niet (geen significant verschil in OS tussen de beide behandelgroepen)⁵. Na het staken van de onderzoeksbehandeling werden van de beide behandelgroepen de patiënten op overeenkomstige wijze verder behandeld⁵.

Tabel 1. Uitkomsten EGF10051 onderzoek.

Behandelgroepen	NITT	ORR* (%)	TTP* (maanden)	Hazard Ratio (95% BI)	PFS* (maanden)	Hazard Ratio (95% BI)	OS* (maanden)	Hazard ratio (95% BI)
1° interim-analyse: patiënten dd. 15-11-2006 (Geyer et al. 2006¹⁰)								
Lapatinib/capecitabine	163	22 (16-29)	8,4	0,49	8,4	0,47		
Capecitabine	161	14 (9-21)	4,4	(0,34-0,71) P<0,0001	4,1	(0,33-0,67) P<0,0001		
2° interim-analyse: patiënten dd. 03-04-2006 (Cameron et al. 2008¹⁴; EPAR⁵)								
Lapatinib/capecitabine	198	24	6,2	0,57	6,3	0,55	15,6	0,78
Capecitabine	201	14	4,3	(0,43-0,77) P<0,0001	3,1	(0,41 - 0,74) P<0,0001	15,3	(0,55-1,12) P=0.177
Uitkomsten dd. 15-03-2007 (EPAR⁵)								
Lapatinib/capecitabine	198						17,6	0,86
Capecitabine	201						15,2	(0,67-1,11) P=0.242
Uitkomsten dd 28-09-2007 (EPAR⁵)								
Lapatinib/capecitabine	198						17,1	0,90
Capecitabine	201						15,2	(0,71-1,12) P=0.336

* ORR: responspercentage; TTP: mediane tijd tot progressie; PFS: mediane progressievrije overleving (tijd vanaf randomisatie tot progressie of overlijden door elke oorzaak); OS = mediane algehele overleving.

Er bestond geen relatie tussen het behandel-effect en prognostische factoren als de HER2 status, het aantal metastasen, de aanwezigheid van metastasen in de buikholte (aanwezig vs. niet aanwezig) en de duur van de voorgaande behandeling met trastuzumab^{5,10,14}. Dit laatste geeft aan dat ondanks de zeer lange halfwaardetijd van trastuzumab, de behandeling met dit middel geen invloed had op het daarna tot stand gekomen behandel-effect van de combinatie capecitabine/lapatinib.

Bij de eerste analyse was er geen significant verschil tussen het aantal patiënten bij wie tijdens de behandeling hersenmetastasen werden waargenomen (CL vs C: 11 vs 4; $P=0,10$)¹⁰. Bij de tweede analyse was de incidentie van hersenmetastasen voor de behandeling met alleen capecitabine hoger dan voor de combinatie (onafhankelijke beoordeling: 6 vs 2%; $P=0,045$; onderzoekers: 9 vs 1,5%)^{5,14}.

Discussie: de uitkomsten van het EGF 100151 onderzoek geven aan dat bij patiënten met lokaal vergevorderde of gemetastaseerde progressieve HER2+ borstkanker bij wie de behandeling met trastuzumab is gestaakt, capecitabine in combinatie met lapatinib werkzaam, maar slechts in beperkte mate effectiever is dan monotherapie met capecitabine^{5,10,14}. Het positieve effect van de combinatie op de ontwikkeling van hersenmetastasen werd niet in de registratie opgenomen en dient in een prospectief onderzoek te worden bevestigd (zie ook 5b.)⁵.

Bij de eerste analyse was op basis van een groter aantal 'events' (als gevolg van een andere interpretatie van uitkomsten of een met de onderzoeker verschillende selectie van lesies) was het door de onderzoekers vastgestelde resultaat van de behandeling met de combinatie minder gunstig dan het onafhankelijk van de onderzoekers vastgestelde resultaat (mediane TTP CL vs C: 5,9 vs 4,3 maanden [HR: 0,59; 95% BI: 0,42-0,84; $P=0,0002$])¹⁰. Dit was eveneens het geval bij de tweede analyse (mediane TTP CL vs C: 5,5 vs 4,2 maanden [HR: 0,72; 95% BI 0,56-0,92; $P=0,00762$])⁵. In het EPAR wordt het verschil toegeschreven aan het ontbreken van beeldmateriaal (scans en botfoto's) en andere bevestigende gegevens bij de onafhankelijke evaluatie^{5,14}. Gesteld wordt dat door de uitkomsten van de onafhankelijke evaluatie het werkelijke behandelresultaat, geschat als een HR die iets lager is dan 0,7 en een verschil in mediane TTP van 1,5 tot 2 maanden, wordt overschat⁵. Het gebruik van de schatting maakte dit onderzoeksresultaat klinisch relevant (> 6 weken) en leidde tot de voorwaardelijke registratie van lapatinib^{5,13,15}.

Tabel 2. Resultaten onderzoeken met capecitabine en vinorelbine derdelijns monotherapie bij gemetastaseerde borstkanker.

Geneesmiddel/ Onderzoek	Patiënten (NITT); HER2 status	ORR (%)	ORR + SD (%)	TTP (95% BI) in maanden	PFS (95% BI) in maanden	OS (95% BI) in maanden
Capecitabine¹						
Cameron et al. 2008 ¹⁴	201; HER2+	14	43	4,3	3,1	15,3
Von Minckwitz et al. 2008 ¹⁶	78; HER2+	25	--	--	5,6	19,9
Pajk et al. 2008 ¹⁷	23; HER2+/2-	9	--	--	2,8	9,3
Thomas et al. 2007 ¹⁹	377; HER2+/2-	14	30	--	4,1 (3,1 - 4,3)	--
Miller et al. 2007 ²⁰	230; HER2+/2-	9	--	--	4,2	14,5
Fumoleau et al. 2004 ²¹	126 HER2+/2-	28	--	4,9 (4,0 - 6,4)	--	15,2 (13,5 - 19,6)
Reichardt et al. 2004 ²²	163; HER2+/2-	15	62	3,5 (2,8 - 4,1)	--	10,1 (8,2 - 11,5)
Blum et al. 2001 ²³	74 HER2+/2-	26	57	3,2 (2,3 - 4,3)	--	12,2 (8,0 - 15,3)
Blum et al. 1999 ²⁴	162; HER2+/2-	20	60	3,1	--	12,6
Vinorelbine						
Pajk et al. 2008 ¹⁷ (V2)	24; HER2+/2-	12,5	--	--	2,6	11,0
Martin et al. 2007 ¹⁸ (V2)	125; HER2+/2-	26	--	--	4,0 (2,9 - 5,1)	16,4 (11,6 - 21,0)
Keller et al. 2004 ²⁵ (week)	151; HER2+/2-	12	40	--	2,5	9,0
Jones et al. 1995 ²⁶ (week)	115; HER2+/2-	16	46	2,7	--	7,8

* ORR: responspercentage; SD: stabiele ziekte; TTP: mediane tijd tot progressie; PFS: mediane progressievrije overleving; OS = mediane algehele overleving.

¹ dosering capecitabine: 2.500 mg/m²/dag.

² dosering vinorelbine: V2 = 30 mg/m², IV, op dag 1 en 8 van een 3-wekelijks schema; week = 30 mg/m²/week, IV.

Het in het EGF 100151 onderzoek voor capecitabine gevonden responspercentage komt overeen met percentages van recente onderzoeken waaraan in tegenstelling tot het EGF 100151 onderzoek echter overwegend HER2-negatieve patiënten deelnamen (tabel 2). In een recent afgesloten fase III onderzoek waarin bij HER2+ patiënten na progressie op een trastuzumab-bevattende behandeling

capecitabine als tweede/derdelijnsbehandeling werd vergeleken met capecitabine/trastuzumab, was voor capecitabine de mediane progressie overleving (5,6 maanden) vergelijkbaar met die van het EGF 100151 onderzoek (Von Minckwitz et al. 2008¹⁶). Het responspercentage van capecitabine in dit onderzoek kwam overeen met dat van de combinatie capecitabine/lapatinib^{5,10,16}. De in het EGF 100151 onderzoek voor capecitabine gevonden duur van de ziektevrije periode en de overlevingsduur kwamen eveneens overeen met de voor deze parameters in eerdere onderzoeken gevonden waarden (tabel 2). In combinatie met capecitabine lijkt lapatinib werkzaam te zijn dan als monotherapie⁷.

Behalve met trastuzumab werden de patiënten uit het EGF 100151 onderzoek eerder ook met een antracycline, een taxaan en/of andere chemotherapeutica behandeld. Patiënten uit de in tabel 2 vermelde onderzoeken werden eveneens eerder met deze middelen behandeld. Bij patiënten met een nog goede conditie is de combinatie capecitabine/lapatinib na het staken van de behandeling met trastuzumab een mogelijk alternatief voor de klassieke derdelijnsbehandeling met capecitabine of vinorelbine, dan wel met gemcitabine en gepegyleerd liposomaal doxorubine^{2,3}. Hierbij hangt de keuze van het middel af van de eerder toegepaste behandelingen². Combinaties van deze middelen zoals capecitabine/vinorelbine, zijn in klinisch onderzoek (Pajk et al. 2008¹⁷). De combinatie gemcitabine/vinorelbine was niet effectiever dan alleen vinorelbine maar veroorzaakte wel meer bijwerkingen (Martin et al. 2007¹⁸).

Het behandelresultaat van capecitabine/lapatinib en capecitabine monotherapie is ook vergelijkbaar met dat van parenteraal vinorelbine als tegenwoordig toegepast in een 3-wekelijks behandelingschema (tabel 2). Een vergelijking met het eveneens parenteraal toegepaste gemcitabine is lastig te maken omdat dit middel niet voor het gebruik als monotherapie in de derde lijn is geregistreerd. Uit de gegevens van een enige fase II onderzoeken kan worden afgeleid dat het behandelresultaat van gemcitabine minder is dan dat van capecitabine of vinorelbine. Dit geldt ook voor gepegyleerd liposomaal doxorubicine dat in een fase III onderzoek is vergeleken met vinorelbine (Keller et al. 2004²⁵).

Conclusie: bij patiënten met lokaal gevorderde en gemetastaseerde HER2+ borstkanker die eerder zijn behandeld met een antracycline, een taxaan en trastuzumab laat de combinatie capecitabine/lapatinib een significante verbetering zien van de tijd tot progressie ten opzichte van capecitabine monotherapie. In het licht van de uitkomsten van de verschillende analyses is niet duidelijk of dit verschil als klinisch relevant kan worden beschouwd. Daarnaast kon een significant verschil in overleving niet worden aangetoond. Het behandelresultaat van capecitabine/lapatinib is overeenkomstig met dat van capecitabine en vinorelbine derdelijns monotherapie.

4.b. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van de combinatie capecitabine/lapatinib zijn gastro-intestinaal - braken, misselijkheid, diarree, verstopping, buikpijn en (mond-)slijmvliesontsteking - en dermatologisch: handvoetsyndroom en huiduitslag (waaronder acneïforme dermatitis). Ook veroorzaakt de behandeling zeer vaak eetlustgebrek, vermoeidheid en (spier-)pijn. Hepatotoxiciteit trad op bij >1% en interstitiële longziekte bij 0,1-1% van de behandelde patiënten^{5,11}. Het handvoetsyndroom is een kenmerkende door capecitabine bij ongeveer 50% van de patiënten veroorzaakte bijwerking^{5,11,27}. Het syndroom kwam tijdens het gebruik van de combinatie even vaak voor als bij de behandeling met alleen capecitabine. Er was echter een verschil in het moment van ontstaan (40 vs 21 dagen) en de gemiddelde duur was langer (25 vs 17 dagen). In vergelijking tot capecitabine monotherapie trad diarree vaker op. Deze bijwerking was ook de meest voorkomende reden voor staken van de behandeling. Voor het overige was het bijwerkingenprofiel van de combinatie vergelijkbaar met dat van capecitabine monotherapie^{5,11,27}.

Door beenmergdepressie leidt het gebruik van vinorelbine tot hematologische bijwerkingen als een vaak ernstige neutropenie en anemie. Daarnaast komt het bij veel patiënten tot maag-darmstoornissen als misselijkheid, braken, diarree, obstipatie en/of (mond-) slijmvliesontsteking. Andere veelvoorkomende bijwerkingen zijn het ontstaan van vermoeidheid en/of een gevoel van zwakte, koorts, gebrek aan eetlust, en pijn alsook haaruitval, huiduitslag, infecties, neuropathie en reacties op de toedieningsplaats. Het gebruik van vinorelbine kan leiden tot verhoogde leverfunctiewaarden²⁸.

Omdat het HER2-systeem een rol speelt bij het ontstaan van cardiale dysfunctie zou het gebruik van HER2-selectieve tyrosinekinaseremmers tot cardiale problemen kunnen leiden. Afname van de

LVEF werd gemeld bij ongeveer 2% van de met lapatinib behandelde patiënten; hiervan was 90% asymptomatisch. De gemiddelde vermindering van de LVEF bedroeg 28,3% (20,0-66,7%). Na het staken van de behandeling met lapatinib herstelde bij meer dan 60% de LVEF zich geheel of gedeeltelijk^{5,11,14}.

Conclusie: het bijwerkingenprofiel van lapatinib in combinatie met capecitabine is, met uitzondering van een hogere frequentie van diarree, vergelijkbaar met dat van capecitabine. Het handvoetsyndroom kwam even vaak voor bij met de combinatie als bij alleen met capecitabine behandelde patiënten. De gemiddelde duur was echter langer bij met de combinatie behandelde patiënten. Bij toepassing van lapatinib kan cardiotoxiciteit in de vorm een meestal reversibele afname van de LVEF optreden. Het optreden van hematologische bijwerkingen is kenmerkend voor het gebruik van vinorelbine.

4.c. Kwaliteit van leven

In de EGF10051 onderzoek is de kwaliteit van leven geëvalueerd aan de hand van de Q-TWiST (Quality adjusted Time Without Symptoms or Toxicity) methode waarbij in de tijd (per dag) op basis van klinische effecten als het optreden van ernstige bijwerkingen en de aan- dan wel afwezigheid van symptomen en van met de EQ-5D vragenlijst berekende utiliteiten, de kwaliteit van leven in het behandelresultaat tot uiting wordt gebracht (Revicki et al. 2006²⁹; Sherrill et al. 2008³⁰). Volgens deze methode was op basis van de resultaten van de tweede analyse (tabel 1) gedurende zeven weken (netto aantal dagen) de kwaliteit van leven bij met de combinatie behandelde patiënten significant beter dan bij met alleen met capecitabine behandelde patiënten³⁹. In het licht van de onderzoeksresultaten (mediane duur TTP en OS) is een dergelijke uitkomst te verwachten. De uitkomsten van het onderzoek naar de kwaliteit van leven met behulp van de FACT-B en EQ-5D vragenlijsten zijn nog niet gepubliceerd.

4.d. Ervaring

Lapatinib is sinds maart 2007 geregistreerd in de VS voor de in dit rapport behandelde indicatie. Registratie in de EU volgde in 2008. In klinische onderzoeken zijn ongeveer 8.000 patiënten met gemetastaseerde borstkanker behandeld met lapatinib (niet allemaal bij de geregistreerde indicatie). In Europa zijn inmiddels ongeveer 3.000 patiënten behandeld met de combinatie capecitabine/lapatinib.

Capecitabine werd in 2001 in de EU geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker. Deze registratie werd in 2002 uitgebreid met de behandeling van gemetastaseerde borstkanker (3^e lijn na eerdere behandeling met een antracycline en een taxaan; 2^e lijn in combinatie met docetaxel na eerdere behandeling met een antracycline). Capecitabine wordt inmiddels op grote schaal gebruikt bij de behandeling van colorectale kanker (adjuvant en gemetastaseerd [alle behandelniveau's]) en gemetastaseerde borstkanker²⁷.

Vinorelbine is sinds 1995 geregistreerd en wordt gebruikt bij de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (in combinatie met cisplatine) en gemetastaseerde borstkanker (registratie: na eerder gebruik van een antracycline of bij een contra-indicatie hiervoor)²⁸.

Conclusie: de ervaring met lapatinib is beperkt. Met capecitabine en vinorelbine is voldoende ervaring opgedaan.

4.e. Toepasbaarheid

Bij lapatinib is voorzichtigheid is geboden bij matig tot ernstige leverfunctiestoornissen vanwege een verhoogde geneesmiddelspiegel. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een aanbeveling te doen over dosisaanpassing. Tijdens de behandeling wordt geadviseerd de leverfunctie te controleren^{5,11}. Er is geen ervaring met het gebruik van lapatinib bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is ook geboden bij een verminderde linkerventrikelfunctie (LVEF). De LVEF dient voorafgaand aan de behandeling binnen de normaalwaarden liggen. Tijdens de behandeling is regelmatige controle noodzakelijk. De behandeling staken bij een daling van de LVEF onder de ondergrens van de normaalwaarde^{5,11}. Vanwege het frequent optreden van diarree wordt een profylactische behandeling met anti-diarreemiddelen aanbevolen¹¹. Door CYP3A4 inductoren en remmers kan de bloedspiegel van lapatinib respectievelijk worden verlaagd en

verhoogd. Voor opname van lapatinib is een lage pH vereist. Door voedsel kan de opname van lapatinib uit de darm sterk worden verhoogd^{5,11}.

Bij monotherapie dient capecitabine met voedsel te worden ingenomen²⁷. Capecitabine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige lever- of nierfunctiestoornis en/of een ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie²⁷.

Vinorelbine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en/of een ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie. Door CYP3A4 inductoren en remmers kan de bloedspiegel van vinorelbine respectievelijk worden verlaagd en verhoogd. Voorzichtigheid is geboden bij het ontstaan van infecties²⁸.

Capecitabine en lapatinib worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen^{11,27}. Voor alle middelen wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding ontraden^{11,27,28}.

Conclusie: de toepasbaarheid van de combinatie capecitabine/lapatinib is vergelijkbaar met die van middelen als capecitabine en vinorelbine.

4.f. Gebruiksgemak

Lapatinib is bestemd voor orale toediening. Dit geldt ook voor capecitabine. Vinorelbine wordt parenteraal toegediend. De orale formulering van dit middel is niet geregistreerd.

De dosering voor lapatinib is éénmaal per dag vijf tabletten van 250 mg, één uur voor of na de maaltijd en bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. De dosering van capecitabine in deze combinatie is 1000 mg/m² elke 12 uur. Ook van capecitabine moeten er dagelijks een flink aantal tabletten (6/7 x 500 mg) worden ingenomen.

Capecitabine als monotherapie heeft als voordeel dat er minder tabletten hoeven te worden ingenomen en dat doseringsschema eenvoudiger is. In plaats van wekelijks wordt vinorelbine tegenwoordig ook tweemaal per drie weken toegediend^{17,18,28}.

Conclusie: een behandeling met capecitabine in combinatie met lapatinib heeft geen voordelen boven capecitabine monotherapie.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De prijs van lapatinib bedraagt € 1274,00 per 70 tabletten van 250 mg (AIP). Per tablet kost lapatinib € 18,40. De kosten per dag (5 tabletten) bedragen € 92,00. Per drie maanden (12 weken; 4 cycli combinatiebehandeling) kost de behandeling met lapatinib € 7.728,00 euro.

Capecitabine monotherapie verloopt volgens een driewekelijks schema waarbij het middel alleen gedurende de eerste 14 dagen wordt gebruikt in een dosering van 2.500 mg/m²/dag (dosering EGF 100151 onderzoek). Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,7 m² bedraagt de dagdosis 4.250 mg (rekeneenheid: per dag 8,5 tablet van 500 mg). Capecitabine kost € 32,50 per 10 tabletten van 500 mg ofwel € 27,65 per dag. Per drie maanden bedragen de kosten 4x14x27,65 = € 1.548,40. Bij gebruik in combinatie met lapatinib bedragen de kosten voor capecitabine 80% van dit bedrag (dagdosis 2.000 mg/m²).

In recente onderzoeken^{17,18} is vinorelbine in een driewekelijkse cyclus gebruikt waarbij op dag 1 en 8 25 of 30 mg/m² werd toegediend (42,5-51 mg per keer [rekeneenheid: 50 mg per behandeling]). Vinorelbine kost € 25,00 tot 31,30 per 10 mg. Per cyclus bedragen de kosten € 250,00 tot 313,00, per drie maanden € 1.000,00 tot 1.252,00. Bij wekelijkse toediening worden deze bedragen respectievelijk € 500,00 en 626,00 hoger.

Conclusie: een behandeling met de combinatie capecitabine/lapatinib is ongeveer zes keer zo duur als een behandeling met alleen capecitabine of vinorelbine.

5.b. Bijzonderheden

Lapatinib is voorwaardelijk geregistreerd⁵. Als voorwaarde heeft de CHMP de fabrikant onder meer verzocht te zorgen voor een bijgewerkte analyse van het effect van capecitabine/lapatinib op de mediane overleving. Ter verdere evaluatie van het effect van een lapatinib-bevattende therapie op de vermindering van de incidentie van hersenmetastasen zal de fabrikant een nieuwe fase III gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie uitvoeren waarin lapatinib wordt vergeleken met een adequate trastuzumab bevattende controle-arm⁵.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van lapatinib

6.a. Claim van de fabrikant

Volgens de fabrikant heeft de combinatie capecitabine/lapatinib een duidelijk klinisch effect bij patiënten met HER2+ borstkanker met een bijwerkingenprofiel dat vergelijkbaar is met dat van capecitabine monotherapie. Samen met het gunstige profiel ten aanzien van cardiotoxiciteit en de ontwikkeling van hersenmetastasen is er voldoende onderbouwing om bij patiënten die eerder zijn behandeld met een antracycline en een taxaan en die progressief zijn onder trastuzumab het gebruik van de combinatie capecitabine/lapatinib te overwegen. De fabrikant is hierbij van mening dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde.

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

Bij patiënten met lokaal gevorderde en gemetastaseerde HER2+ borstkanker die eerder zijn behandeld met een antracycline, een taxaan en trastuzumab, laat de combinatie capecitabine/lapatinib een significante en mogelijk klinisch relevante verbetering zien van de tijd tot progressie ten opzichte van capecitabine monotherapie. Het verschil in overleving is beperkt en niet significant. De bij een post-hoc analyse gebleken verminderde incidentie van hersenmetastasen moet nog worden bevestigd in een prospectief onderzoek. Op basis van indirecte vergelijking lijkt het behandelresultaat van capecitabine/lapatinib overeen te komen met dat van middelen als capecitabine en vinorelbine. Op basis van deze gegevens kan ten opzichte van de klassieke derdelijnsbehandeling met deze middelen voor lapatinib in combinatie met capecitabine geen therapeutische meerwaarde worden vastgesteld.

Door het sterk toegenomen gebruik van trastuzumab bij de adjuvante behandeling van vroege HER2+ borstkanker is ook niet duidelijk in hoeverre de uitkomsten van het EGF 100151 onderzoek waarin de meeste patiënten (95%) voor gemetastaseerde ziekte met trastuzumab werden behandeld^{5,10}, van toepassing zijn op de huidige behandelsituatie van gemetastaseerde HER2+ borstkanker. De adjuvante toepassing van trastuzumab, na voorgaande behandeling met een antracycline- en vaak ook een taxaan-bevattend behandelingschema^{2,3}, vergt een andere opzet van de behandeling bij metastasering. In dit stadium wordt trastuzumab daarom niet alleen meer gecombineerd met een taxaan, maar ook met middelen als capecitabine, gemcitabine of vinorelbine terwijl na het falen van de eerstelijnsbehandeling in de tweede of zelfs derde lijn de behandeling met andere, niet eerder toegepaste combinaties wordt voortgezet^{2,3,16} (O'Shaughnessy et al. 2004³¹; Papaldo et al. 2006³²; Chan 2007³³; Bartsch et al. 2007a,b^{34,35}; Burstein et al. 2007³⁶; Schaller et al. 2007³⁷; Bayo-Calero et al. 2008³⁸). Ook na het falen van een combinatiebehandeling lijkt vaak met alleen trastuzumab te worden doorbehandeld^{3,4}. Door deze ontwikkeling is er ten opzichte van de uitgangssituatie van het EGF 100151 onderzoek, waarbij met de klassieke derdelijnsbehandeling werd aangevangen nadat patiënten met een antracycline waren behandeld en na het falen van de combinatiebehandeling met een taxaan het gebruik van trastuzumab was gestaakt^{5,10}, een geheel nieuwe behandelfase ontstaan. Deze fase, die wordt gekenmerkt door het voortgezette gebruik van trastuzumab, is geen alternatief voor de klassieke derdelijnsbehandeling maar gaat daar duidelijk aan vooraf. Hoewel gezien het hoge percentage patiënten in het EGF 100151 onderzoek dat eerder met vinorelbine was behandeld (50%)^{5,10}, sommige patiënten de nieuwe behandelfase (gedeeltelijk) lijken te hebben doorlopen, is niet duidelijk in hoeverre de patiënten van dit onderzoek werkelijk met trastuzumab waren uitbehandeld. In tegenstelling tot het gebruik in de klassieke derdelijn wijzen de resultaten van een aantal klinische onderzoeken^{7,9} (Gomez et al. 2008³⁹; O'Shaughnessy et al. 2008⁴⁰) er op, dat er voor het alleen bij HER2+ borstkanker werkzame lapatinib in de hierboven beschreven nieuwe behandelfase wel een plaats is³.

7. CFH-advies

Bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij tumoren met HER2-overexpressie die eerder zijn behandeld met een antracycline, een taxaan en met trastuzumab, kan lapatinib in combinatie met capecitabine worden toegepast als derdelijnsbehandeling. Een therapeutisch voordeel van deze combinatie ten opzichte van de klassieke derdelijnsbehandeling met middelen als capecitabine en vinorelbine is niet aangetoond.

8. Literatuur

1. Databank VIKC, www.ikcnet.nl, 2008.
2. Richtlijn behandeling van het mammacarcinoom. CBO, Utrecht, 2008 (www.cbo.nl/product/richtlijnen).
3. NCCN Practice Guidelines in Oncology - Invasive Breast Cancer. V1-2009 (www.nccn.org).
4. Jager A, Seynaeve C, Bontenbal M, Sleijfer S. Trastuzumab: wat te doen in de neo-adjuvante setting, bij progressie van ziekte onder trastuzumabbevattend regime in gemetastaseerde setting en ter voorkoming van resistentie. Ned Tijdschr Oncologie 2008; 5:252-262.
5. EPAR lapatinib (Tyverb®). EMEA, London 2008. (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tyverb/tyverb.htm).
6. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 2008; 358:1160-1174.
7. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemorefractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008; 19:1068-1074.
8. Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, et al. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. J Clin Oncol 2008; 26:1066-1072.
9. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:5544-5552.
10. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2007; 355: 2733-2743 (+ comment on persistent effect trastuzumab & author reply: NEJM 2007; 356:1471-1472).
11. 1B-tekst lapatinib (Tyverb®). EMEA, London 2008. (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tyverb/tyverb.htm).
12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
13. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 Rev. 3 --14-12-2005) + appendices including the Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary endpoints in confirmatory trials for registration. EMEA, London, 2008 (www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm).
14. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008 Jan 11. [Epub ahead of print]
15. Willemse PHB. Zijn de PASKWIL-criteria anno 2007 nog up-to-date? Medische Oncologie 2007; 10:31-34.
16. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment; the TBP phase III study (GBC 26/BIG 3-05). J Clin Oncol 2008; 26: 1025.
17. Pajk B, Cufer T, Canney P, et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with antracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. Breast 2008;17:180-185.
18. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with antracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol. 2007; 8:219-225 (+ comment 187-189).
19. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after antracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 2007; 25:5210-5217.
20. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:792-799.
21. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2004; 40:536-542.
22. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patence PC, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. Ann Oncol 2003; 14:1227-1233.
23. Blum JL, Dieras V, Mucci Lo Russo P, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer 2001; 92:759-768.
24. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:485-493.
25. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22:3893-3901.
26. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in antracycline-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13:2567-2574.
27. 1B-tekst capecitabine (Xeloda®; rev 11 dd 05-12-2008). EMEA, London 2008. (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xeloda/xeloda.htm).
28. 1B-teksten vinorelbine. CBG, Den Haag (www.cbg-meb.nl/cbg/nl).
29. Revicki DA, Feeny D, Hunt TI, et al. Analyzing oncology trial data using the Q-TwiST method: clinical importance and sources for health state preference data. Qual Life Res 2006; 15:411-423.

30. Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, et al. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99:711-715.
31. O' Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5:142-147.
32. Papaldo P, Fabi A, Ferreth G, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* 2006; 17:630-636.
33. Chan A. A review of the use of trastuzumab (Herceptin®) plus vinorelbine in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:1152-1158.
34. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007a; 102:375-381.
35. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007b; 25: 3853-8.
36. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110:965-972.
37. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 22:3246-3250.
38. Bayo-Calero JL, Mayordomo JI, Sanchez-Rovira P, et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8:264-268.
39. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2999-3005.
40. O' Shaughnessy JA, Blackwell KL, Burstein HJ, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1015.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 januari 2009.

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

Kostenconsequentieraming van opname van lapatinib (Tyverb®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Lapatinib, in combinatie met capecitabine, is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde borstkanker waarbij de tumor een overexpressie van HER2 vertoont. Patiënten komen in aanmerking voor behandeling met lapatinib indien zij progressieve ziekte hebben na eerdere behandeling met een antracycline en een taxaan bevattend behandelregime en behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte. Hoewel er in Nederland momenteel geen richtlijnen bestaan voor deze patiënten, die progressie vertonen na behandeling met trastuzumab, worden deze regelmatig doorbehandeld met trastuzumab, meestal in combinatie met vinorelbine of capecitabine. In deze kostenconsequentieraming (KCR) worden de meer-/minderkosten van opname van lapatinib in combinatie met capecitabine in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) geschat. Hoewel met trastuzumab (al of niet met chemotherapie) kan worden doorbehandeld, wordt aanbevolen na het staken van de behandeling met trastuzumab gebruik te maken van klassieke derdelijnsmiddelen als capecitabine, vinorelbine, gemcitabine en gepegyleerd liposomaal doxorubicine. Hiervan worden capecitabine en vinorelbine het meest gebruikt. Daarom is de combinatie capecitabine/lapatinib vergeleken met capecitabine en vinorelbine monotherapie.

2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze KCR combineert de berekeningen van de fabrikant met de berekeningen in de kostenprognose voor bevacizumab voor gemetastaseerde borstkanker (http://www.cvz.nl/resources/cfh07xx%20bevacizumab-Avastin%20bij%20borstkanker%20KP_tcm28-24790.pdf) en beschouwt daarbij alleen de veranderingen in kosten ten laste van het extramurale farmaciebudget.

Aantallen patiënten

Op basis van extrapolatie van de gegevens uit de Nederlandse kankerregistraties (www.ikcnet.nl, 2003) kan worden geschat dat er in 2008 gemiddeld 13.000 vrouwen met borstkanker worden gediagnosticeerd. Ongeveer 5% van deze patiënten heeft als primaire diagnose stadium IV (http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1489n17276.html#1).¹ Van de overige patiënten wordt geschat dat 25% van de adjuvante behandelde patiënten een recidief zal ontwikkelen.¹ Dat betekent dat er per jaar 3738 nieuwe patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom worden gedetecteerd. Van deze groep patiënten vertonen 15% tot 25% een overexpressie van HER2²; voor deze berekening is de CFH uitgegaan van 20%.³ Van deze 748 patiënten zullen de meeste patiënten opnieuw behandeld worden, de CFH gaat er vanuit dat 70% in de eerste lijn trastuzumab zal ontvangen (523 patiënten). De fabrikant geeft aan dat op basis van marktonderzoek wordt verwacht dat 80% van deze patiënten alsnog in aanmerking komt voor de tweedelijnsbehandeling (418 patiënten). Dat zijn de patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met de combinatie van lapatinib en capecitabine.

Kosten van gebruik

Gebaseerd op statusonderzoek in een dertigtal patiënten met gemetastaseerde borstkanker (uit twee Nederlandse ziekenhuizen) is het gemiddelde gewicht van de patiënt (72 kg) en de gemiddelde lichaamsoppervlakte (1.77 m²) na progressie bepaald (zie appendix 2 van dossier). De gemiddelde behandelduur is niet direct te bepalen uit de klinische studies, om die reden heeft de fabrikant in de kosteneffectiviteitsstudie de kosten voor de drie behandelingsopties bepaald. In deze berekening zitten opgenomen:

1. het gemiddelde gewicht en lichaamsoppervlakte van de patiënt;
2. de gemiddelde behandelingsduur op basis van de Weibull curves die gefit zijn voor progressie en overleving;
3. de doseringhoeveelheden en -intervallen volgens de registratiestudie;
4. eenheidsprijzen volgens GSK (lapatinib) en Z-index 2007 (capecitabine en trastuzumab).
5. correctie voor verminderd gebruik omdat patiënten niet altijd de pillen innemen (soms worden doseringen overgeslagen) of stoppen voordat het recept op is (bijv. vanwege progressie);

De berekende totale kosten per patiënt zijn volgens de fabrikant (tabel 9):

- capecitabine monotherapie: €4.195
- lapatinib + capecitabine: €20.658

Ten eerste moet worden opgemerkt dat trastuzumab niet in deze berekening zal worden opgenomen omdat er alleen een vergelijking met monotherapie capecitabine of vinorelbine wordt gemaakt. Ook worden de kosten van het intramurale middel vinorelbine niet in deze KCR meegenomen.

Het is opvallend dat de kosten in de kostenraming van de fabrikant afwijken van de berekende kosten in het farmaco-economisch dossier en de kosten zoals deze berekend worden in elektronisch FE model (waarbij ook in het elektronisch model voor lapatinib een te lage prijs is opgenomen, €15,20 ipv €18,20). Ook is het onduidelijk in hoeverre er 150 of 500 mg capecitabine tabletten worden gebruikt in de kostenberekening; in de reactie van de fabrikant op de concept kostenconsequentieraming wordt gerefereerd naar 500 mg tabletten terwijl in het elektronische model 150 mg tabletten worden gebruikt. Daarnaast blijkt dat de behandelduur in de reactie op de concept kostenconsequentieraming niet aansluit op de behandelduur die wordt gebruikt in het elektronisch model. Tenslotte zijn de receptregelvergoeding en de BTW niet opgenomen in de prijsberekeningen van de fabrikant. Om die reden heeft de CFH de kosten per patiënt opnieuw berekend waarbij de getallen, die de fabrikant in tabel 1 van zijn reactie op kostenconsequentieraming heeft aangeleverd, zijn gebruikt. Hierbij moet worden opgemerkt dat, in lijn met de berekeningen in het elektronisch model, de behandelduur bij de combinatie lapatinib/capecitabine op 39 weken en de behandelduur bij capecitabine monotherapie op 22 weken is gesteld en spillage niet is meegenomen. De berekende totale extramurale kosten zijn:

- capecitabine monotherapie: €2.602
- vinorelbine monotherapie: €0 (geen extramurale kosten)
- lapatinib + capecitabine: €24.046

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de berekening door de fabrikant van de kosten van gebruik van de verschillende chemotherapeutica ondoorzichtig en inconsistent is.

3. Kostenconsequentieraming

Marktpenetratie

De fabrikant schetst een aantal scenario's met betrekking tot de tweedelijnsbehandeling en de impact van de combinatie van lapatinib en capecitabine op het geneesmiddelenbudget indien deze combinatie in de tweede lijn zal worden gebruikt. Het uitgangspunt van dit scenario is dat 60% van de patiënten capecitabine monotherapie gebruikt en 40% een combinatie van trastuzumab en capecitabine. Omdat de CFH alleen een vergelijking maakt met monotherapie met capecitabine of vinorelbine stelt de CFH daarom een alternatief huidig scenario voor:

1. in de eerste lijn wordt trastuzumab met meestal een taxaan voorgeschreven (523 patiënten);
2. na progressie zal 20% van de patiënten geen chemotherapie meer ontvangen (analoog aan de suggestie van de fabrikant);
3. na progressie wordt 40% van de patiënten doorbehandeld met vinorelbine alleen;
4. na progressie wordt 40% van de patiënten doorbehandeld met capecitabine alleen.

Indien de combinatie van lapatinib en capecitabine beschikbaar komt schetst de CFH de volgende drie scenario's voor de komende drie jaar:

1. In de eerste lijn wordt trastuzumab met meestal een taxaan voorgeschreven (523 patiënten).
2. Na progressie zal 20% van de patiënten geen chemotherapie meer ontvangen (analoog aan de suggestie van de fabrikant);
3. Na progressie zal in jaar 3 50% (scenario 1) of 80% (scenario 3) van de patiënten worden behandeld met een combinatie van lapatinib en capecitabine.
4. Na progressie wordt in jaar 3 15% (scenario 1) of 0 % (scenario 2) van de patiënten doorbehandeld met capecitabine monotherapie.
5. Na progressie wordt in jaar 3 15% (scenario 1) of 0 % (scenario 2) van de patiënten doorbehandeld met vinorelbine monotherapie.

De marktpenetratie ziet er als volgt uit:

Tabel 1: Het geschatte percentage patiënten in de verschillende scenario's

Behandeloptie	Huidige situatie	jaar 1		jaar 2		jaar 3	
	Scenario nr:	Scenario nr:		Scenario nr:		Scenario nr:	
	1-2	1	2	1	2	1	2
geen chemotherapie	20	20	20	20	20	20	20
vinorelbine	40	35	30	25	15	15	0
capecitabine	40	35	30	25	15	15	0
lapatinib + capecitabine	0	10	20	30	50	50	80

Raming

Voor de raming van de kosten worden de kosten van gebruik, zoals die fabrikant heeft aangeleverd en de uptake in de markt zoals de CFH heeft geschat, gebruikt. Er wordt aangenomen dat vinorelbine niet extramuraal wordt toegepast, de kosten zijn dus nul.

Tabel 2: De geraamde kosten (in miljoenen Euro's) voor de verschillende scenario's

Behandeloptie	Huidige situatie	jaar 1		jaar 2		jaar 3	
	Scenario nr:	Scenario nr:		Scenario nr:		Scenario nr:	
	1-2	1	2	1	2	1	2
geen chemotherapie	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
vinorelbine	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
capecitabine	0,5	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2	0,0
lapatinib + capecitabine	0,0	1,3	2,5	3,8	6,3	6,3	10,1
TOTAAL	0,5	1,7	2,9	4,1	6,5	6,5	10,1
ADDITIONEEL		1,2	2,4	3,6	5,9	5,9	9,5

Opname van lapatinib in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramuraal farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal €5,9 miljoen per jaar en maximaal €9,5 miljoen op jaarbasis.

De opname van lapatinib in het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget, waarbij een verschuiving zal plaatsvinden van kosten. De geschatte scenario's laten zien dat het gebruik van het intramuraal toegepaste vinorelbine zal verminderen bij het beschikbaar komen van lapatinib. De kans op off-label gebruik van lapatinib is op dit moment niet groot, en zal niet leiden tot aanzienlijke meerkosten.

4. Conclusies

Opname van lapatinib in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramuraal farmaciebudget. Deze kosten bedragen minimaal circa €5,9 miljoen per jaar en maximaal circa €9,5 miljoen op jaarbasis. Onzekere factor in deze KCR betreft de vraag in hoeverre lapatinib met capecitabine of met andere chemotherapeutica wordt gecombineerd.

5. Referenties

1. Visser O, van Leeuwen FE. Stage-specific survival of epithelial cancers in North-Holland/Flevoland, The Netherlands. Eur J Cancer 2005; 41(15):2321-2330.
2. Moelans CB, Suijkerbuijk KPM, Groep van der P, Wall van der E, Weger de RA, Diest van PJ. Diagnostische moleculaire pathologie van mammatumoren. Nederlandse Tijdschrift voor de Oncologie 2007; 6(4):248-257.
3. Tapia C, Savic S, Wagner U, Schonegg R, Novotny H, Grilli B et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. Breast Cancer Res 2007; 9(3):R31.