

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

Uw brief van
13 oktober 2009

Uw kenmerk
Farmatec IFZ-2963310

Datum
11 maart 2010

Ons kenmerk
ZA/2010033799

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 10/04: everolimus (Afinitor®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 13 oktober 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot everolimus (Afinitor®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/04 dat als bijlage is toegevoegd.

Afinitor® (everolimus), beschikbaar in de vorm van tabletten 5mg en 10 mg is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met 'VEGF-targeted' therapie.

Uw ministerie heeft de fabrikant van everolimus ontheffing verleend voor het indienen van een farmaco-economisch dossier. Dit gezien de status van everolimus als weesgeneesmiddel en het ontbreken van andere behandelmogelijkheden voor de geclaimde toepassing.

Bij de *tweedelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose heeft everolimus wegens onvoldoende gegevens een therapeutische minderwaarde ten opzichte van sunitinib/sorafenib. Met name de positionering van everolimus ten opzichte van sunitinib c.q. sorafenib in de tweedelijnsbehandeling van het gemetastaseerde niercelcarcinoom (na eerstelijnsbehandeling met een cytokine of sunitinib) is niet onderbouwd. Bij de *derdelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose, na ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met interferon alfa (al dan niet gecombineerd met bevacizumab), gevolgd door sorafenib (of sunitinib) of die deze behandeling niet verdragen, heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

In het eerste jaar zouden de totale kosten inclusief off label gebruik circa 0,8 miljoen euro bedragen en in het derde jaar 2,5 miljoen euro.

Everolimus kan worden geplaatst op Bijlage 1B van het GVS. De standaarddosis van everolimus wordt vastgesteld op 10 mg per dag, oraal.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/04

everolimus (Afinitor®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 8
februari 2010**

Uitgave

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

Volgnummer

29112595

Afdeling

Pakket

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

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

Inhoud

3	1. Inleiding
4	2. Nieuwe chemische verbinding
	2.a) Everolimus (Afinitor®)
	2.a)1. Voorstel fabrikant
	2.a)2. Beoordeling opname in het GVS
	2.a)3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
	2.a)4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
	2.a)5. Standaarddosering
	2.a)6. Conclusie plaats in het GVS
	2.b) Therapeutische waardebeoordeling
	2.b)1. Conclusie therapeutische waarde
6	3. Beoordeling doelmatigheid
	3.a) Farmaco-economisch dossier
	3.b) Kostenconsequentieraming (KCR)
7	4. Literatuur
7	5. Conclusie

Bijlagen

Farmacotherapeutisch Rapport
Vrijstelling Farmaco-economisch dossier
Kostenconsequentieraming

1. Inleiding

In de brief van 13 oktober 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Afinitor®.

Afinitor® (everolimus) is op 03/08/2009 geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met 'VEGF-targeted' therapie.¹

Voor de tweedelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde niercelkanker en gunstige of intermediaire prognose zijn sorafenib (Nexavar®) en sunitinib (Sutent®) in 2006 gelijktijdig in het GVS opgenomen.³ Daarnaast zijn er nadere voorwaarden voor vergoeding van sunitinib en sorafenib geformuleerd, waaronder de voorwaarde dat sunitinib en sorafenib gebruikt worden bij patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom, na het falen van de behandeling met interferon alfa en/of interleukine-2 of als deze middelen niet kunnen worden toegepast. In 2008 zijn de nadere voorwaarden van sunitinib uitgebreid zodanig dat sunitinib ook als eerstelijns therapie bij gevorderde niercelkanker kan worden ingezet.⁴ In de praktijk wordt als eerstelijnsbehandeling meestal sunitinib gegeven. Een alternatieve eerstelijnsbehandeling is interferon alfa-2a, meestal in combinatie met bevacizumab en soms voorafgegaan door tumornefrectomie. Deze eerstelijnsbehandeling wordt vooral gegeven aan patiënten in de gunstige prognosegroep met uitsluitend longmetastasen. Interleukine-2 wordt nog maar in een zeer beperkte groep patiënten toegepast, vooral vanwege de toxiciteit. Voor patiënten met gunstige of intermediaire prognose bestaat tweedelijnsbehandeling uit sunitinib of, indien de eerstelijnsbehandeling was gebaseerd op interferon alfa, sorafenib. Momenteel is voor derdelijnsbehandeling van deze patiënten alleen best mogelijke ondersteunende zorg (BSC) aangewezen.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. everolimus (Afinitor®)

Samenstelling Geregistreerde indicatie

Everolimus tablet 5mg en 10 mg
De behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met 'VEGF-targeted' therapie.
Everolimus is op 05-06-2007 door EMEA als weesgeneesmiddel aangewezen.

Bijzonderheden

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat everolimus ingezet kan worden bij patiënten met gevorderd niercelcarcinoom als

- tweedelijnsbehandeling na voorbehandeling met sunitinib of sorafenib
- derdelijnsbehandeling na voorbehandeling met interferon alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) gevolgd door sorafenib of sunitinib.

De fabrikant gaat uit van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo, een unieke positie van everolimus binnen de behandeling en het niet onderling vervangbaar zijn met enig ander middel binnen het GVS.

Op grond hiervan stelt de fabrikant voor dat everolimus wordt opgenomen in het GVS op bijlage 1B.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Voor tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerd/gevorderd niercelcarcinoom, zijn sunitinib (Sutent®) en sorafenib (Nexavar®) geregistreerd. Deze middelen staan op Bijlage 1B van het GVS. Voor de derdelijnsbehandeling is geen middel geregistreerd.

Gelijksoortig indicatiegebied

Gelijke toedieningsweg

Everolimus wordt oraal toegediend als tablet 10 mg of 5 mg. Sunitinib kan eenmaal daags oraal worden toegediend. Sorafenib dient tweemaal daags te worden ingenomen. Conclusie: de toedieningsweg van everolimus, sunitinib en sorafenib is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie Klinische relevante verschillen in

Everolimus, sunitinib en sorafenib zijn bestemd voor volwassen (≥18 jaar) patiënten.
Everolimus is een remmer van het 'mammalian Target Of Rapamycin' (mTOR). Sunitinib en sorafenib zijn remmers van

eigenschappen

VEGF-Tyrosine Kinasen.

Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen everolimus en sunitinib of everolimus en sorafenib. Met everolimus is in het beschikbare fase III onderzoek een mediane progressievrije overlevingsduur (PFS) van 4,0 maanden gevonden bij patiënten met gevorderde niercelkanker die met sunitinib en/of sorafenib en daarnaast, bij 73-76% van de patiënten, met interferon alfa of interleukine-2 waren voorbehandeld.⁵ Dit onderzoek betreft vooral derdelijnsbehandeling. In verband met cross-over was een langdurige dubbelblinde evaluatie van de OS onmogelijk. Verbetering van de PFS met everolimus ten opzichte van placebo ging niet gepaard met een verbetering van de kwaliteit van leven of zg. 'patient reported outcomes' (uitkomsten zoals pijn). Een subgroep-analyse naar behandelijn of naar type eerstelijnsbehandeling is niet gepubliceerd. Onderzoeksgegevens om everolimus in de tweedelijns te positioneren ontbreken, o.a. bij gebrek aan een adequate controlegroep in de tweedelijns.

Het bijwerkingenprofiel van everolimus komt in ernst en frequentie grotendeels overeen met dat van sunitinib en sorafenib. Ernstige bijwerkingen (graad 3 of 4) kwamen voor bij 40% van de met everolimus behandelde patiënten. Deze bijwerkingen waren: stomatitis/mucositis, infecties, cytopenieën, huidafwijkingen, metabole stoornissen, nierfunctiestoornissen, longafwijkingen, bloedingen en trombo-embolie en leverfunctiestoornissen. De aard van de bijwerkingen verschilt tussen everolimus (een mTOR remmer) en sunitinib en sorafenib (TK remmers). Hypertensie en bloedingen zijn belangrijke bijwerkingen van sunitinib en sorafenib. Daarnaast komen bij sunitinib en sorafenib gastro-intestinale klachten, moeheid, en hematologische bijwerkingen en het hand-voet syndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie) voor. De ervaring met everolimus is beperkt en minder dan die met sunitinib en sorafenib.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Voor toepassing als derdelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose, na ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling gebaseerd op interferon alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) gevolgd door sorafenib of sunitinib of die deze behandeling niet verdragen, is everolimus niet onderling vervangbaar met enig ander middel.

2.a.5. Standaarddosering

10 mg per dag, oraal.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Everolimus kan worden geplaatst op Bijlage 1B van het GVS.

2.b. Therapeutische waardebeoordeling

De therapeutische waarde van everolimus is bepaald ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. De meest recente richtlijn Niercelcarcinoom van de landelijke werkgroep urologische tumoren van het CBO geeft geen advies over de plaats van VEGF-tyrosine kinase remmers en mTOR-remmers in de behandeling.⁹ Blijkens expert opinies en Europese richtlijnen zijn sunitinib en sorafenib momenteel de tweedelijns behandelopties voor patiënten met gunstige of intermediaire prognose na een op interferon alfa gebaseerde eerstelijnsbehandeling.^{10,11}

De behandelingen zijn primair vergeleken op de surrogaat-uitkomstmaat PFS, aangezien bruikbare onderzoeksuitkomsten met betrekking tot de OS ontbreken.

Met everolimus is in het beschikbare fase III onderzoek een mediane progressievrije overlevingsduur (PFS) van 4,0 maanden gevonden bij patiënten met gevorderde niercelkanker die met sunitinib en/of sorafenib en daarnaast, bij driekwart van de patiënten, met interferon alfa of interleukine-2 waren voorbehandeld.⁵

De beoordeling van de therapeutische waardebeoordeling staat beschreven in het FT-rapport.

2.b.1. Conclusie therapeutische waarde

Bij de *tweedelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose heeft everolimus wegens onvoldoende gegevens een therapeutische minderwaarde ten opzichte van sunitinib/sorafenib. Met name de positionering van everolimus ten opzichte van sunitinib c.q. sorafenib in de tweedelijnsbehandeling van het gemetastaseerde niercelcarcinoom (na eerstelijnsbehandeling met een cytokine of sunitinib) is niet onderbouwd. Bij de *derdelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose, na ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met interferon alfa (al dan niet gecombineerd met bevacizumab), gevolgd door sorafenib (of sunitinib) of die deze behandeling niet verdragen, heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van BSC.

3. Beoordeling doelmatigheid

3.a. Farmaco-economisch dossier

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de fabrikant van everolimus ontheffing verleend voor het indienen van een farmaco-economisch dossier. Dit gezien de status van everolimus als weesgeneesmiddel en het ontbreken van andere behandel mogelijkheden voor de geclaimde toepassing.

3.b. Kosten consequentie raming (KCR)

In het eerste jaar zouden de totale kosten inclusief off label use circa 0,8 miljoen euro bedragen en in het derde jaar 2,5 miljoen euro.

4. Literatuur

1. SPC everolimus (Afinitor®) 03/08/2009 Afinitor-H-C-1038-00-00. CHMP/EMA, Londen, 2009.
2. CFH-rapport sorafenib (Nexavar®) bij de indicatie gemetastaseerd/gevorderd niercelcarcinoom. CVZ, Diemen, 2006.
3. CFH rapport sunitinib (Sutent®) bij de indicaties gemetastaseerd/gevorderd niercelcarcinoom en gastro-intestinale stromaceltumoren. CVZ, Diemen, 2006.
4. CFH-rapport sunitinib (Sutent®) als eerstelijns therapie. CVZ, Diemen, 2008.
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456.
6. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134.
7. Lorenzo G Di, Carteni G, Autorino R, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009; 26: 127-131.
8. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 24: 2505-2512.
9. Landelijke werkgroep urologische tumoren. Richtlijn Niercelcarcinoom. Versie 1.2 VIKC, Utrecht, 2006.
www.oncoline.nl [geraadpleegd op 1-10-2009]
10. Reijke TM de, Bellmunt J, Poppel H van, et al. EORTC-GU Group expert opinio non metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45: 765-773.
11. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Guidelines on Renal cell carcinoma. European Association of Urology, Arnhem, 2009.
http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf [geraadpleegd op 6 oktober 2009]

5. Conclusie

Everolimus kan worden opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

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 everolimus (Afinitor®) bij de indicatie gevorderd niercelcarcinoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel everolimus (Afinitor®) als tablet van 5 mg of 10 mg. Everolimus is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met 'VEGF-targeted' therapie. Bij de bepaling van de therapeutische waarde is, voor patiënten met gunstige/intermediaire prognose, in de tweede lijn vergeleken met sorafenib of sunitinib. Bij derdelijnsbehandeling is vergeleken met beste ondersteunende zorg (BSC). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid en effectiviteit In het dubbelblinde gerandomiseerde fase III onderzoek 'C2240' zijn 410 patiënten (leeftijd ≥ 18 jaar, gem. 60 jaar), met heldercellig gemetastaseerd niercelcarcinoom met progressie ondanks voorafgaande behandeling met sunitinib en/of sorafenib gerandomiseerd naar everolimus (n=272) of placebo (n=138). Van de patiënten was 73-76% daarnaast voorbehandeld met interferon alfa, bevacizumab en/of interleukine-2 en voor hen betekende de studiemedicatie dus een derde behandellijn. Primair eindpunt was de surrogaat-uitkomstmaat progressievrije overlevingsduur (PFS). De PFS was significant langer met everolimus dan placebo (mediane PFS 4,0 [95% BI 3,7-5,5] vs. 1,9 [1,8-1,9] maanden). Dit verschil berustte nagenoeg geheel op ziektestabilisatie en progressieve ziekte. Complete respons werd niet waargenomen en partiële respons bij 1% (everolimus) vs. 0% (placebo). De kwaliteit van leven verschilde niet significant tussen de groepen. In verband met cross-over was een langdurige dubbelblinde evaluatie van de OS onmogelijk. Een subgroep-analyse naar behandellijn of naar type eerstelijnsbehandeling is niet gepubliceerd. Onderzoeksgegevens om everolimus in de tweedelijns te positioneren ontbreken, o.a. bij gebrek aan een adequate controlegroep in de tweedelijns.

Bijwerkingen Ernstige bijwerkingen (graad 3 of 4) komen voor bij 39-40% van de met everolimus behandelde patiënten, nl. stomatitis/mucositis, infecties, cytopenieën, uitslag en soortgelijke klachten, metabole stoornissen, nierfunctiestoornissen, longafwijkingen, bloedingen, tromboembolie en leverfunctiestoornissen. Bijwerkingen van sunitinib en sorafenib zijn even frequent als die van everolimus maar omvatten vermoeidheid en hand-voetsyndroom. De kans op bloedingen met sorafenib is verdubbeld ten opzichte van controlepersonen.

Ervaring De ervaring met everolimus is beperkt en gelijk aan die met sunitinib en sorafenib.

Toepasbaarheid/gebruiksgemak Everolimus, sunitinib en sorafenib worden oraal toegediend en de toepasbaarheid is vergelijkbaar.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de *tweedelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose heeft everolimus wegens onvoldoende gegevens een therapeutische **minder**waarde ten opzichte van sunitinib/sorafenib. Met name de positionering van everolimus ten opzichte van sunitinib c.q. sorafenib in de tweedelijnsbehandeling van het gemetastaseerde niercelcarcinoom (na eerstelijnsbehandeling met een cytokine of sunitinib) is niet onderbouwd. Bij de *derdelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose, na ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling gebaseerd op interferon alfa (of interferon alfa gecombineerd met bevacizumab), gevolgd door sorafenib (of sunitinib) of die deze behandeling niet verdragen, heeft everolimus een therapeutische **meer**waarde ten opzichte van BSC.

1. Inleiding

1a Geneesmiddel

Geneesmiddel	everolimus (Afinitor)
Samenstelling	everolimus tablet 5mg of tablet 10 mg
Geregistreerde indicatie	De behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na

	behandeling met 'VEGF-targeted' therapie.
Dosering*	10 mg 1 dd, oraal, bij bijwerkingen eventueel te verlagen tot 5 mg 1 dd.
Werkingsmechanisme	Everolimus remt de intracellulaire signaaloverdracht door remming van 'mammalian target of rapamycin' (mTOR), een kinase betrokken bij de celcyclus. Via onder andere het hypoxia-induced protein-alpha en de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) vermindert dit de tumorangiogenese.
Bijzonderheden	Everolimus is op 5 juni 2007 door de EMEA aangewezen als weesgeneesmiddel voor 'treatment of renal cell carcinoma'. Op 3 augustus 2009 heeft de EMEA een handelsvergunning verleend voor everolimus.

* Everolimus als tablet van 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg of 1,0 mg is onder de handelsnaam Certican geregistreerd voor een andere indicatie.¹

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).

1b Gevorderd niercelcarcinoom

Symptomen en ontstaanswijze. Kenmerkende symptomen bij de presentatie van patiënten met niercelcarcinoom bestaan uit hematurie, pijn in de flank en/of zwelling in de buik. Patiënten met metastasen kunnen symptomen van botpijn, pijnlijke lymfklieren of kortademigheid vertonen.^{2,3} Symptoomloze niercelcarcinomen worden vaak bij toeval ontdekt bij beeldvormend onderzoek ('incidentaal').³ Niercelkanker beslaat 2% van het totale aantal nieuwe gevallen van kanker. Bij volwassenen is niercelcarcinoom de meest voorkomende vorm van niercelkanker (> 90%). De overige 10% betreffen onder andere sarcomen en lymfomen. De meest voorkomende histopathologische vorm van niercelcarcinoom is de heldercellige vorm (70-80%), gevolgd door de papillaire (10-15%) en chromofobe vorm (3-5%). Niertumoren metastaseren in het bijzonder naar de longen maar ook naar het skelet, lymfklieren en bijnieren.²⁻⁴

Prevalentie/incidentie. De incidentie van niercelcarcinoom bedraagt ongeveer 11 per 100.000 mannen en 6 per 100.000 vrouwen.⁵ Niercelcarcinomen komen het meest voor bij patiënten van 45 jaar en ouder, met een piek tussen 60 en 75 jaar. Bij 25 tot 30% van de patiënten is op het moment van diagnose de tumor gemetastaseerd (ca. 650 patiënten per jaar).⁵

Ernst/prognose. Onder gevorderd niercelcarcinoom wordt gemetastaseerd, lokaal gevorderd en/of inoperabel niercelcarcinoom verstaan.⁶ Gemetastaseerd niercelcarcinoom heeft een slechte prognose. De mediane overleving bedraagt 6 tot 10 maanden en de 2-jaarsoverleving ligt tussen 10 tot 20%.^{3,5} Het natuurlijk beloop is echter zeer variabel. Spontane regressie komt voor bij <1% tot 7%.^{7,8} De meest gebruikte prognostische indeling is de Memorial Sloan Kettering Center Cancer score (MSKCC score) (tabel 1).^{9,10} Deze classificatie is ontwikkeld om een meer gericht behandeltraject mogelijk te maken. Ook het aantal weefsels met metastasen, voorafgaande radiotherapie en bepaalde immunologische factoren zijn van prognostische betekenis.¹⁰

Tabel 1. Prognostische kenmerken keuze immunotherapie^{9,10}

Risicofactor	Prognostische groep	Mediane overleving ^{d,e}
Geen eerdere tumornefrectomie	Gunstig (0 factoren) Intermediair (1 of 2 factoren) Ongunstig (3, 4 of 5 factoren)	20 maanden 10 maanden 4 maanden
Functionele status < 80% (Karnofsky-score) ^a		
Verhoogde serum-LDH activiteit ^b		
Verhoogde gecorrigeerde serumcalciumconcentratie ^c		
Anemie		

^aKarnofsky score: 100%: patiënt is normaal actief en ziekteverschijnselen zijn niet aanwezig; 80%: ontplooi van normale activiteit kost enige moeite, ziekteverschijnselen zijn waarneembaar; 70%: patiënt kan voor zichzelf zorgen maar is niet meer in staat tot normale activiteit of werken.² ^b serum-LDH: serum-lactaatdehydrogenase, verhoogd indien > 1,5 maal bovengrens referentiegebied. ^c concentratie vrij, niet-albumine gebonden calcium. dMSKCC voor alleen met interferon alfa-2a behandelde patiënten: 30, 14 en 5 maanden⁹.

Behandeling. Verwijdering van de aangetaste nier (nephrectomie) is de eerste keus bij de behandeling van niercelcarcinoom in de stadia I tot en met III. Ook bij patiënten met metastaseringen (stadium IV) kan de aangetaste nier worden verwijderd. Dit gebeurt palliatief of, voorafgaand aan immunotherapie, ter verbetering van het behandelresultaat.^{4,11} Klassieke cytostatica en hormonale therapie zijn weinig effectief.²⁻⁴

Immunotherapie met de cytokinen *interferon alfa* (interferon alfa-2a; Roferon-A®) en *interleukine-2* (Proleukin®) was tot voor kort de enige immunotherapie van gevorderd heldercellig niercelcarcinoom. De therapie gaat echter gepaard met vaak ernstige hematologische bijwerkingen en het zg. 'vascular leakage' syndroom.¹⁴ Om die reden wordt interleukine-2 in Nederland weinig toegepast. In een meta-analyse werd voor een groep patiënten die met interferon alfa werden behandeld, een mediane algehele overlevingsduur (OS) van ongeveer 13 maanden berekend.¹¹

In de CBO-richtlijn is nu nog geen plaats gegeven voor de VEGF-'targeted therapy'.³ De plaats van sunitinib en sorafenib in het behandeltraject is nog niet definitief te bepalen, o.a. omdat lange termijngegevens van de bijwerkingen nog grotendeels ontbreken.¹² De mTOR-remmer temsirolimus heeft alleen een plaats als eerstelijnsbehandeling van patiënten met een ongunstige prognose.^{2,13,14}

Eerstelijnsbehandeling. Voor de patiënten met gunstige of intermediaire prognose zijn er twee alternatieven voor de eerstelijnsbehandeling: sunitinib en interferon alfa/bevacizumab. Eerstelijnsbehandeling met sunitinib gaf een langere PFS in vergelijking met interferon alfa (11 95% BI [10-12 vs. 5 [4-6] maanden) bij patiënten met gunstige/intermediaire prognose van wie 90% vooraf nephrectomie had ondergaan.¹⁵ Mede op basis van deze resultaten is een therapeutische meerwaarde voor eerstelijnsbehandeling met sunitinib ten opzichte van interferon alfa vastgesteld.¹⁶ Ook de Commissie BOM ziet een meerwaarde van sunitinib voor deze groep ten opzichte van interferon alfa.¹⁸ Bij subgroep-analyse van de geactualiseerde gegevens blijkt inmiddels wel dat de winst in OS met sunitinib ten opzichte van interferon alfa beperkt is tot de groep met intermediaire prognose.¹⁶ Langdurige PFS met interferon alfa is slechts aangetoond voor de groep met gunstige prognose en uitsluitend longmetastasen.¹⁹ In de praktijk wordt bij patiënten met gunstige of intermediaire prognose meestal gekozen voor sunitinib, onder andere vanwege de prijs en de toedieningsvorm. Bepalend voor de keus tussen interferon alfa/bevacizumab en sunitinib is ook het bijwerkingenprofiel en de kwaliteit van leven. Bij behandeling met sunitinib traden vaker dan bij interferon alfa bijwerkingen als beenmergdepressie en licht gestoorde leverfuncties op, maar de kwaliteit van leven was beter tijdens behandeling met sunitinib dan met interferon alfa.¹⁵

Tweedelijnsbehandeling. Na falen van eerstelijnsbehandeling met sunitinib of interferon alfa/bevacizumab komt sorafenib respectievelijk sunitinib in aanmerking. Tweedelijnsbehandeling met sorafenib na behandeling met interleukine-2 of interferon-alfa resulteerde in een mediane PFS van 5,5 maanden zonder significant verschil in OS ten opzichte van placebo.^{20,21} Hoewel de Europese behandelrichtlijnen²² op basis van deze gegevens tweedelijnsbehandeling met sorafenib ten opzichte van BSC een meerwaarde²³ geven is nog onduidelijk hoe groot een mogelijke toename van de PFS door sorafenib behandeling is, indien de patiënten in de eerstelijns met sunitinib zijn behandeld. Direct vergelijkend gerandomiseerd onderzoek tussen sunitinib en sorafenib ontbreekt en in een observationeel onderzoek was de PFS en tumorrespons tussen deze behandelingen vergelijkbaar.²⁴ In de praktijk wordt vaak een afweging gemaakt tussen enerzijds de lokalisatie en uitgebreidheid van de tumor en de mate waarin snelle reductie van de tumormassa nodig is (bijvoorbeeld wanneer de tumor op een zenuw drukt), wat vaak sneller bereikt kan worden met sunitinib, en anderzijds de bijwerkingen die vaak ernstiger zijn van sunitinib dan van sorafenib. Er zijn aanwijzingen uit observationeel onderzoek dat de volgorde eerstelijnsbehandeling met sorafenib gevolgd door tweedelijnsbehandeling met sunitinib, zou kunnen leiden tot langere PFS en OS dan omgekeerd.^{25,26} Sorafenib is echter niet geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling van niercelcarcinoom en wordt in Nederland ook vrijwel uitsluitend als tweedelijnsbehandeling ingezet.

Bij patiënten met ongunstige prognose bestaat de (tweedelijns-)behandeling na falen van behandeling met temsirolimus uit BSC.

Derdelijnsbehandeling. Bij patiënten met gunstige of intermediaire prognose bij wie behandeling met sunitinib gevolgd door sorafenib, of behandeling met interferon alfa/bevacizumab gevolgd door sorafenib/sunitinib, heeft gefaald of die deze niet verdragen, bestaat de derdelijnsbehandeling uit BSC. Voor deze patiënten is derdelijnsbehandeling niet aan de orde.

2. Beoordelingsmethode

2.a. Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling bij de tweede- en derdelijnsbehandeling van het gemetastaseerde niercelcarcinoom is afhankelijk van de aanvankelijke prognostische score (MSKCC)^{9,10} (die doorgaans wordt vastgesteld bij aanvang van de eerstelijnsbehandeling) en de voorafgaande behandeling.

Voor de *tweedelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom met gunstige of intermediaire prognostische score bij wie voorafgaande behandeling met sunitinib dan wel interferon alfa/bevacizumab heeft gefaald of die deze niet verdragen dient de werkzaamheid en effectiviteit van everolimus te worden vergeleken met sorafenib dan wel sunitinib.

Voor de *derdelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom met gunstige of intermediaire prognostische score, bij wie voorafgaande behandeling met sunitinib of interferon alfa/bevacizumab en vervolgens sorafenib of sunitinib heeft gefaald of die deze behandeling niet verdragen, dient de werkzaamheid en effectiviteit van everolimus te worden vergeleken met BSC.

Voor patiënten met ongunstige prognostische score wordt de inzet van everolimus niet beoordeeld.

2.b. Verantwoording literatuuronderzoek

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 6 oktober 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: renal cell carcinoma OR renal-cell carcinoma, everolimus OR Afinitor OR mTOR-inhibitor OR mTOR, sunitinib OR Sutent OR sorafenib Nexavar, 'targeted therapy' OR 'VEGF-targeted' OR 'tyrosine kinase inhibitor' OR p[lacebo OR 'placebo-controlled'. Ook werden referentielijsten geraadpleegd. Dit leverde geen nieuwe relevante klinische trials op behalve een fase II onderzoek dat in het dossier alleen op CD-ROM is aangeleverd.²⁷ Voorts werden twee overzichtsartikelen gevonden met betrekking tot mogelijke bijwerkingen.^{28,29}

2.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier³⁰, het EPAR³¹, de 1B-tekst van sorafenib³² en sunitinib³³, en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. De tabellen 2-4 geven weer welke bronnen al dan niet zijn gebruikt.

Tabel 2. Klinische onderzoeken die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur, publicatie jaar	opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	behandel-duur	uitkomst-maten	stat. analyse (ITT/PP)	mogelijke bias
		aantal	kenmerken					
Motzer, 2008 ^{31,34}	dubbelblind e placebo-gecontroleerde RCT, fase III (1B)	410	heldercellig gemetastaseerd niercelcarcinoom met progressie na sunitinib en/of sorafenib; evt. bevacizumab, IL-2 en/of IFN alfa	everolimus 10 mg 1 dd vs. placebo	everolimus: mediaan 95 (range 12-315) dagen placebo: 57 (21-237) dagen	PFS tumor-respons OS symptom en	ITT	heterogeniteit tweede- en derdelijn; 22-24% voorbehandeld met IL-2; 26% met sunitinib + sorafenib

ITT: intention-to-treat. PP: per-protocol. RCT: gerandomiseerd klinisch onderzoek. PFS: progressievrije overlevingsduur. OS: algehele overlevingsduur. IL-2: interleukine-2. IFN: interferon.

Tabel 3. Klinische onderzoeken die niet zijn betrokken in de beoordeling

Onderzoek	Reden van verwerpen
C2101 part 1/C2102 ³¹	geen gerandomiseerd fase II/III onderzoek (fase I dosis-escalatie-onderzoek)
C2107 ³¹	geen gerandomiseerd fase II/III onderzoek (fase I onderzoek)
C1101 ³¹	geen gerandomiseerd fase II/III onderzoek (fase I onderzoeken=9)

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>Titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR ³¹	EMA, Londen
Richtlijn CBO ³	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht en Vereniging Integrale Kankercentra (VIKC), Utrecht
Europese richtlijn EORTC-GU ³⁵	European Organisation on Research and Treatment of Cancer, Brussel
Europese richtlijn EAU ²²	European Association of Urology, Arnhem
Amerikaanse richtlijn NCCN ²	National Comprehensive Cancer Network, Fort Washington, PA

3. Therapeutische waarde

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

3.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Criteria

De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overlevingsduur (OS), gevolgd door de progressievrije overlevingsduur (PFS) waarbij ziekteprogressie is gedefinieerd volgens de zg. RECIST criteria en de tumorrespons, eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria.³⁶

Onderzoeksgegevens

Motzer et al 2008³⁴

Opzet. Dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd fase III onderzoek (C2240) dat centraal stond in de registratie.^{31,34}

Populatie en in-/exclusiecriteria. Ingesloten zijn 410 patiënten (leeftijd ≥ 18 jaar, gem. 60 jaar), met heldercellig gemetastaseerd niercelcarcinoom met progressie binnen 6 maanden voor inclusie.

Voorbehandeling was divers en bestond bij 73-76% van de patiënten uit IL-2 en/of IFN alfa (al dan niet met bevacizumab) en daarnaast bij 100% uit sunitinib en/of sorafenib. Verdere inclusiecriteria waren ≥ 1 'RECIST' criterium voor 'meetbare ziekte, Karnofsky score $\geq 70\%$ en adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie.

Interventie. Everolimus 10 mg/dag oraal (n=272) of placebo (n=138). Bij toxiciteit werd de dosis verlaagd naar 5 mg/dag of naar 5 mg om de dag.

Eindpunten. Primaire eindpunt was PFS gedefinieerd als tijd van randomisatie tot tumorprogressie of overlijden ongeacht oorzaak (RECIST-criteria³⁶) en door een geblindeerde onafhankelijke review commissie beoordeeld. Secundaire eindpunten waren de objectieve tumorrespons (gemeten met CT en MRI scans bij screening voor randomisatie en elke 8 weken daarna alsook bij staken van studiemedicatie), OS, en ziektegerelateerde symptomen.

Resultaten. De PFS was significant langer met everolimus dan placebo (mediane PFS 4,01 [95% BI 3,71-5,52] vs. 1,87 [1,81-1,94] maanden). Progressie-events traden op bij 101 (37%) in de everolimus-groep en 90 (65%) in de placebogroep. De tumorrespons die met everolimus bereikt werd was beperkt (zie tabel 5). Met name complete respons werd niet waargenomen. De OS verschilde niet significant tussen de groepen (aantal overleden patiënten: everolimus-groep: 85 (31%) placebo-groep: 48 (35%), mediane OS: everolimus-groep: 14,8 maanden, placebo-groep: 14,4 maanden, hazard ratio: 0,82 [0,57-1,17], $p=0,137$).³³ Bij een geplande interim-analyse werd het onderzoek gestaakt omdat het aantal progressie-events significant verschilde tussen de behandelarmen (101 [37%] vs. 90 [65%], $p<0,0001$), waarna cross-over van placebo naar open-label everolimus plaatsvond (79 patiënten in de placebo-groep). De mediane PFS in de open-label fase in de groep die in die fase everolimus gebruikte was 5,09 (3,71-7,56) maanden. Patiënten in de gunstige prognostische groep hadden minder frequent ziekteprogressie dan patiënten in de intermediaire en ongunstige groep, maar in elke van deze subgroepen kwam ziekteprogressie vaker voor met placebo dan met everolimus (tabel 6). Het verschil in PFS met everolimus ten opzichte van placebo was significant in de groep die was voorbehandeld met alleen sorafenib (n=119, HR=0,29, $p<0,001$), met alleen sunitinib (n=184, HR=0,30, $p<0,001$) of beide (n=107, HR=0,28, $p<0,001$).³³ Een subgroep-analyse naar behandelingslijn (tweede- of derdelijns) of naar type eerstelijnsbehandeling ontbrak.

Tabel 5. Effectiviteit van everolimus en placebo, bij volwassen patiënten met heldercellig gemetastaseerd niercelcarcinoom, na 13,5 weken behandeling^{31,34}

	<i>everolimus</i> (n = 272)	<i>placebo</i> (n = 138)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i> ³⁴			
mediane PFS [95% BI] (maanden)	4,01 [3,71-5,52]	1,87 [1,81-1,94]	0,30 [0,22-0,40], p<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i> ³⁴			
aantal progressie-events, waarvan:	101 (37)	90 (65)	NG
- progressie	85 (31)	82 (59)	NG
- dood	16 (6)	8 (6)	NG
gecensorde waarneming	171 (63)	48 (35)	NG
tumorrespons n(%)			
complete respons	0 (0)	0 (0)	NG
partiële respons	3 (1)	0 (0)	
stabiele ziekte ^a	171 (63)	44 (32)	
progressie	53 (19)	63 (46)	
NTB	45 (17)	31 (22)	
OS [95% BI] (maanden) ³¹	14,8	14,4	0,82 [0,57-1,17], p=0,137

PFS: progressievrije overlevingsduur. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. NG: niet gerapporteerd. NTB: niet te bepalen. tumorrespons: objectieve respons (RECIST-criteria)³⁵ OS: algehele overlevingsduur. ^aonveranderde ziekte gedurende ≥ 56 dagen

Tabel 6. Subgroepanalyse in het onderzoek van Motzer et al³⁴: PFS naar Memorial Sloan Kettering Cancer Center- prognostische scoregroep^{9,10}

<i>Prognostische scoregroep</i>	<i>Aantal (%) patiënten met progressie</i>		<i>HR (95% BI), p</i>
	<i>everolimus</i> (n = 155)*	<i>placebo</i> (n = 111)**	
Gunstig (n=120)	39 (48,1)	33 (84,6)	0,31 (0,19-0,50), <0,001
Intermediair (n=235)	90 (57,7)	61 (77,2)	0,32 (0,22-0,44), <0,001
Ongunstig (n=61)	26 (65,0)	17 (81,0)	0,44 (0,22-0,85), 0,007

* ITT: n=272. ** ITT: n=138

In het ondersteunende niet-vergelijkende fase II onderzoek van **Amato et al. 2009** werden 41 patiënten ingesloten.²⁷ Zij hadden gemetastaseerd niercelcarcinoom met ≤ 1 voorafgaande behandeling en progressieve ziekte. Patiënten ontvingen everolimus 10 mg/dag tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Eindpunten waren PFS, objectieve tumorrespons en OS. In totaal 83% van de patiënten was voorafgaand behandeld met interleukine-2 en/of interferon, of overige (inclusief VEGF-TK remmers, 22%). De verdeling van de MSKCC prognostische score was: gunstig 37%, intermediair 59% en ongunstig 5%. De mediane PFS was 11,2 maanden. Een partiële respons werd waargenomen bij 5 (14%) patiënten, stabiele ziekte (≥ 3 maanden) bij 21 (57%) en de mediane OS was 22,1 maanden. Complete respons werd niet waargenomen.

Kwaliteit van leven. Gebruik makend van de 'Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) voor de kwaliteit van leven (de zg. 'patient reported outcome') leverde geen significante verschillen op tussen de groep die behandeld was met everolimus en met placebo. De tijd tot verslechtering van deze score (gedefinieerd met vooraf vastgestelde criteria voor klinisch betekenisvolle veranderingen) was 4,8 maanden met everolimus en 3,8 maanden met placebo (HR 0,75 [0,53-1,06]).³¹ Ook waren er tussen de groepen geen significante verschillen in ziekte-gerelateerde symptomen zoals gemeten met het instrument EORTC QLQ-C30.³¹

Indirecte vergelijking met sorafenib en sunitinib

De vergelijking met *sorafenib* als tweedelijnsbehandeling is moeilijk omdat er geen onderzoeken in vergelijkbare omstandigheden zijn uitgevoerd. Er zijn twee onderzoeken (één fase III onderzoek, TARGET ofwel '11213', en één fase II onderzoek) met *sorafenib* als tweedelijnsbehandeling, terwijl everolimus is onderzocht in een opzet die grotendeels overeenkomt met derdelijnsbehandeling. Het registratiedossier van *sunitinib* vermeldt slechts twee fase II onderzoeken opgenomen naar de

effectiviteit van sunitinib als tweedelijnsbehandeling na cytokinen: het centrale onderzoek A6181006 en het ondersteunende onderzoek RTKC-0511-014.³⁷

Sorafenib

In het TARGET onderzoek, een fase III onderzoek ('11213') zijn 903 patiënten met gevorderd heldercellig niercelcarcinoom ingesloten (73% man, mediane leeftijd 59 jaar, ECOG performance status 0 of 1, 14% 1 aangedaan orgaan, 93% voorafgaande nefrectomie, 26% eerdere radiotherapie).²⁰ Van deze patiënten was 82% vooraf behandeld met interleukine-2 of interferon alfa en alle patiënten vielen in de groep met gunstige (62%) of intermediaire (38%) prognose. Het behandelresultaat wordt samengevat in tabel 7. Het onderzoek werd voortijdig beëindigd omdat de PFS duidelijk beter was in de groep met sorafenib, waarna cross-over van placebo naar sorafenib werd toegestaan. De OS met sorafenib was niet significant verschillend van die met placebo, ook niet nadat de blinding was verbroken.^{20,21} Dit laatste kon worden verklaard doordat 48% van de patiënten met placebo overstapte naar sorafenib.²¹

In een niet-vergelijkend fase II onderzoek bij 52 patiënten met gemetastaseerde niercelkanker die refractair waren voor behandeling met sunitinib werd een mediane OS gezien van 32 (range 16-64) weken, overeenkomend met 7,5 (3,7-14,9) maanden.³⁸ De mediane PFS was 16 (8-40) weken, overeenkomend met 3,7 (1,9-9,3) maanden.³⁸ In een ander fase II-onderzoek bij 202 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom werd een mediane PFS van 24 weken gezien, overeenkomend met 5,6 maanden.³⁹ De indirecte vergelijking met deze laatste PFS wordt overigens bemoeilijkt door de studie-opzet: na 12 weken behandeling met sorafenib werden alleen de patiënten met ziektestabilisatie gerandomiseerd (het zogeheten 'discontinuation design'), leidend tot relatieve onderschatting van de PFS.²⁰ In een onderzoek op basis van 'compassionate use' bij 53 patiënten met *niet-heldercellig* niercelcarcinoom werd bij behandeling met sorafenib een mediane PFS gevonden die uiteenliep van 5,1 maanden (papillaire histologische type) tot 27,5 maanden (chromofobe histologische type).⁴⁰ Voor het papillaire type komt dit overeen met de bevindingen met everolimus.

Tabel 7. Effectiviteit van tweedelijnsbehandeling in fase III onderzoek met sorafenib bij volwassen patiënten met heldercellig gemetastaseerd niercelcarcinoom^{20,21}

Uitkomstmaat	sorafenib (n=451)	placebo (n=452)	HR (95%BI), p
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
mediane OS [95% BI] (maanden)			
- voor cross-over ('eerste interim')	niet beschikbaar	14,7	0,71 (0,54-0,94), 0,015
- 6 maanden na cross-over ('tweede interim')	19,3	15,9	0,77 (0,63-0,95), 0,015
- 16 maanden na cross-over ('post-interim')	17,8	15,2	0,88 (0,74-1,04), 0,146
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
mediane PFS [95% BI] (maanden)	5,5	2,8	0,44 (0,35-0,555), <0,000001
tumorrespons ^a n(%)			
complete respons	1 (<1)	0 (0)	
partiële respons	43 (10)	8 (2)	<0,001 ^b
stabiele ziekte	333 (74)	239 (53)	
ziekteprogressie	56 (12)	167 (37)	
niet beoordeeld	18 (4)	38 (8)	

PFS: progressievrije overlevingsduur. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. tumorrespons: objectieve respons (RECIST-criteria)³⁶ OS: algehele overlevingsduur. ^avoor cross-over ^bpartiële respons of stabiele ziekte

Sunitinib

In het centrale onderzoek A6181006 en het ondersteunende onderzoek RTKC-0511-014 zijn patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom opgenomen die refractair hadden gereageerd op voorgaande cytokinebehandelingen. Relevante inclusiecriteria waren voorts histologisch bevestigd niercelcarcinoom (in studie A6181006 van het heldercellige type), ECOG performance status 0 of 1, en normale (lab-)tests voor hematologie, lever-, nier-, hart- en bijnierfunctie. In A6181006 was bovendien eerdere nefrectomie een vereiste. Eindpunt was de objectieve tumorrespons (volgens RECIST³⁶). De resultaten worden weergegeven in tabel 8.

Tabel 8. Resultaten van tweedelijnsbehandeling met sunitinib in fase II onderzoeken^{42,43}

Uitkomstmaat	A6181006 (n=105) ⁴²	RTKC-0511-014 ⁴³ (n=63)	gepoolde analyse (n=168)
mediane OS	NG	16,4	NG
mediane PFS	8,3	8,7	8,2 (7,8-10,4)
tumorrespons ³⁵ (%) ^a	44	40	42
complete respons (%) ^b	1	0	<1
partiële respons (%) ^c	43	40	42
stabiele ziekte ≥3 maanden (%)	22	27	24
ziekteprogressie/stabiele ziekte <3 maanden/geen evaluatie (%)	34	33	34

PFS: progressievrije overlevingsduur. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. a 'Objective response rate' b complete remissie c partiële remissie

Beschouwing

Zoals vaker voorkomt bij weesgeneesmiddelen is voor de onderbouwing van de werkzaamheid en effectiviteit van everolimus slechts één fase III onderzoek beschikbaar. Dit onderzoek toont aan dat de mediane PFS bij tweede-en derdelijnsbehandeling met everolimus ten opzichte van placebo wordt verdubbeld van 1,9 naar 4,0 maanden, wat nagenoeg volledig was te danken aan een groter percentage met stabiele ziekte. Complete respons werd niet waargenomen en partiële respons bij slechts 1% van de behandelde patiënten. De OS en de kwaliteit van leven waren niet verschillend ten opzichte van placebo. Na het verbreken van de blinding in verband met het (voor everolimus gunstige) verschil in progressie-events ten opzichte van placebo, trad veelvuldig cross-over naar everolimus en bleef het verschil in OS tussen de groepen niet-significant. Het onderzoek van Amato et al ondersteunt deze bevindingen.

De onderzoekspopulatie bestond uit een heterogene groep patiënten met tweede- en derdelijnsbehandelingen, die in alle gevallen sunitinib, of sorafenib, of beide hadden gehad. In ongeveer drie kwart van de patiënten bestond de voorbehandeling uit een cytokine (interferon alfa of interleukine-2) en sunitinib en/of sorafenib. Opgemerkt moet worden dat monotherapie met interferon alfa dan wel interleukine-2 in Nederland bij een minderheid van de patiënten als eerstelijnsbehandeling wordt toegepast. De resultaten van de subgroepanalyse suggereren dat everolimus effectief is ongeacht de prognostische score-groep. Hieruit kan echter niet direct worden afgeleid dat everolimus effectief is ongeacht de meest gebruikelijke eerstelijnsbehandelingen bij die prognosegroepen (interferon alfa/bevacizumab of sunitinib). Het feit dat in dit onderzoek is vergeleken met placebo, na falen van behandeling met sunitinib en/of sorafenib en voor driekwart van de patiënten ook interferon alfa en/of interleukine-2, maakt dat de resultaten relevant zijn voor de werkzaamheid en effectiviteit van everolimus als *derdelijnsbehandeling* en niet als tweedelijnsbehandeling. Onderzoeksgegevens ontbreken om everolimus in de tweedelijns te positioneren. Met name ontbreekt een adequate controlegroep in de tweedelijns. Een gepubliceerde subgroep-analyse naar het type voorbehandeling dat in Nederland gebruikelijk is, ontbrak eveneens. Een verdere beperking van de bruikbaarheid van het onderzoek is het feit dat slechts een significant verschil is gevonden in de surrogaatuitkomstmaat PFS. Het is de vraag wat de klinische betekenis is van alleen winst in PFS met everolimus ten opzichte van placebo (4,0 vs. 1,9 maanden, tabel 5), zonder verschil in OS, zonder complete responders en met slechts 1% patiënten met partiële respons. De CHMP heeft deze vraag voorgelegd aan de 'Scientific Advisory Group in Oncology' (SAG-O).³¹ De SAG-O was van oordeel dat het gevonden verschil van ongeveer 3 maanden in mediane PFS een duidelijk teken is van anti-tumor activiteit. De SAG-O vond het een redelijke aanname dat een verschil in PFS als surrogaat-eindpunt zou zijn geassocieerd met een relevant verschil in OS en kwaliteit van leven, ofschoon deze aanname niet bewezen is. De SAG-O erkende dat een trial zonder de mogelijkheid van cross-over moeilijk uitvoerbaar zou zijn geweest. De SAG-O betreurde het dat er onvoldoende moeite was gedaan om biopsieën van tumoren of in sommige gevallen normaal weefsel te verzamelen. Niettemin erkende een aantal leden van de SAG-O dat in deze context ook het verzamelen van biopten op moeilijkheden zou stuiten. Uiteindelijk heeft de EMEA het verschil in de PFS als voldoende beoordeeld om de registratie te verlenen. In het editorial bij het artikel wordt benadrukt dat de PFS als surrogaat eindpunt niet is gevalideerd voor gemetastaseerd niercelcarcinoom.⁴⁴ Bij een gunstig behandelings-effect moeten patiënten echter om ethische redenen vroegtijdig in staat worden gesteld om de studiemedicatie te krijgen.^{31,44}

Het onderzoek naar tweedelijnsbehandeling met sorafenib is weinig bruikbaar, omdat het uitgaat van eerstelijnsbehandeling met interferon alfa of interleukine-2, direct gevolgd door sorafenib. Dit is in Nederland minder gebruikelijk. De PFS in fase II onderzoek bij tweedelijnsbehandeling met sunitinib is langer dan de PFS met everolimus.³⁷ De vergelijking tussen effectiviteit van sunitinib en van everolimus is echter gecompliceerd. Sunitinib is immers in de niet-gerandomiseerde niet-placebo-gecontroleerde fase II onderzoeken gegeven als tweedelijnsbehandeling terwijl everolimus in het fase III onderzoek hoofdzakelijk als derdelijnsbehandeling is gegeven.

Conclusie

Voor *tweedelijnsbehandeling* zijn er onvoldoende gegevens om de effectiviteit van everolimus ten opzichte van sorafenib en sunitinib te bepalen. Bij de *derdelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose is everolimus *effectiever* dan BSC.

3.b. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van everolimus passen bij de klasse-effecten van de mammalian Target Of Rapamycine-remmers (mTOR-remmers), die grotendeels overeenkomen met klasse-effecten van de VEGF-tyrosine kinaseremmers. Het zijn gastrointestinale bijwerkingen (onder andere stomatitis, slijmvlies-ontsteking, misselijkheid, braken en diarree), bijwerkingen van de ademhalingswegen (hoesten, kortademigheid, non-infectieuze longontsteking en neusbloeding), infecties, algemene bijwerkingen zoals perifeer oedeem, hoofdpijn en koorts, huid-gerelateerde bijwerkingen zoals uitslag, jeuk, droge huid en het hand-voet huidsyndroom (palmair-plantaire erythrodysesthesie), en laboratoriumafwijkingen (afwijkingen in het lipidspectrum, anemie en trombopenie). Ernstige bijwerkingen (graad 3 of 4) die in het kader van onderzoek zijn gemeld kwamen voor bij 40,1% van de met everolimus behandelde patiënten. ten opzichte van 22,6% met placebo. Deze bijwerkingen waren: stomatitis/mucositis, infecties, cytopenieën, uitslag en soortgelijke klachten, metabole stoornissen, nierfunctiestoornissen, longafwijkingen, bloedingen en trombo-embolie en leverfunctiestoornissen. Twee overlijdensgevallen (beide door sepsis) zijn in verband gebracht met behandeling met everolimus. Een derde patiënt van wie de belangrijkste overlijdensoorzaak progressieve niercelkanker was, had tevens acuut respiratoir falen en interstitiële longziekte (non-infectieuze pneumonitis).³¹ Pneumonitis kwam voor bij 8% van de met everolimus behandelde patiënten in het fase III onderzoek.³⁴

De belangrijkste bijwerkingen van zowel sunitinib als van sorafenib (beide VEGF-TK remmers) zijn vermoeidheid, hypertensie, hand-voetsyndroom en hematologische bijwerkingen. Met sunitinib komt ook hypothyreoïdie voor.⁴ De meest voorkomende relatief ernstige bijwerking van sorafenib is hypertensie. Geobserveerde frequenties variëren tussen 4 en 31%.³² In een meta-analyse van negen onderzoeken bij 4.599 patiënten met gevorderd niercelcarcinoom of hepatocellulair carcinoom die behandeld werden met sorafenib, is een incidentie van hypertensie van 23,4% (16,0-32,9) gevonden.²⁸ De incidentie van ernstige (graad 3 of 4) hypertensie was 5,7% (2,5-12,6). Deze incidenties verschilden niet significant tussen patiënten met niercelcarcinoom en die met hepatocellulair carcinoom. Bij behandeling met sorafenib, in vergelijking met controlepersonen, was het relatieve risico op hypertensie 6,11 (2,44-15,32), $p < 0,001$.²⁸ In een andere meta-analyse, van 23 onderzoeken bij 6.779 patiënten die met sunitinib en/of sorafenib zijn behandeld, is de incidentie van bloedingen als mogelijke bijwerking van sunitinib en sorafenib onderzocht.²⁹ De incidentie van bloedingen was 16,7% (12,7-21,5); de incidentie van ernstige (graad 3 of 4) bloedingen was 2,4% (1,6-3,9). Het relatieve risico op bloeding, bij behandeling met sunitinib of sorafenib ten opzichte van controlepersonen, was 2,0 (1,14-3,49; $p = 0,015$).²⁹ Uit een analyse van het registratie onderzoek van sorafenib is recent bekend geworden gebleken dat de kans op cachexie van het skelet ('skeletal wasting') bij niercelcarcinoom wordt vergroot door behandeling met sorafenib ($n=48$) in vergelijking met placebo ($n=32$).⁴⁴

Beschouwing

De bijwerkingen van everolimus komen grotendeels overeen met die van sunitinib en van sorafenib. Over de frequentie van hypertensie en van bloedingen bij everolimus is minder bekend dan bij sunitinib en sorafenib.

Conclusie

Everolimus leidt vaker tot bijwerkingen dan placebo, maar leidt tot bijwerkingen in vergelijkbare frequentie als sunitinib en sorafenib. De ernst van de bijwerkingen is vergelijkbaar.

3.c. Ervaring

De 'pooled data set' voor everolimus bij EMEA is beperkt tot 596 gebruikers. Everolimus en sorafenib zijn weesgeneesmiddelen, sunitinib is dit niet. De ervaring met sunitinib en met sorafenib is eveneens beperkt, maar deze middelen zijn langer op de markt en worden frequent voorgeschreven voor gevorderde niercelkanker.

Tabel 9. Ervaring met everolimus en vergeleken behandelingen*

	<i>everolimus</i>	<i>sunitinib</i>	<i>sorafenib</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, of > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		x	x
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt			

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie

De ervaring met everolimus is beperkt en minder dan die met sunitinib en sorafenib.

3.d. Toepasbaarheid

Everolimus wordt vrijwel uitsluitend gemetaboliseerd door CYP3A4, wat een risico op te lage of te hoge dosering kan opleveren indien het tegelijkertijd met krachtige inductoren of remmers van CYP3A4 wordt toegediend. Krachtige inductoren van CYP3A4 zijn onder andere dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital en St. Janskruid. Krachtige remmers van CYP3A4 zijn onder andere ritonavir, itraconazol, erytromycine, claritromycine, grapefruitsap. Een toename in blootstelling aan everolimus is waargenomen bij gezonde vrijwilligers die gelijktijdig ketoconazol, erytromycine, verapamil, of cyclosporine toegediend kregen. Ook sunitinib wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Voor jongeren (≤18 jaar is de veiligheid en effectiviteit van everolimus, sorafenib en sunitinib niet vastgesteld.³¹ Voor ouderen is bij behandeling met everolimus geen dosisaanpassing nodig, voor sorafenib is de ervaring bij ouderen beperkt (incidenteel is nierfalen gemeld), en voor sunitinib zijn geen significante verschillen in veiligheid en effectiviteit ten opzichte van jongeren gemeld. Het gebruik van levende vaccins dient tijdens behandeling met everolimus te worden vermeden. Bij sunitinib is voorzichtigheid geboden bij patiënten die antiaritmica gebruiken en patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, hartziekte, bradycardie, of elektrolytstoornissen.

Conclusie

Everolimus is even breed toepasbaar als sunitinib en sorafenib.

3.e. Gebruiksgemak

Everolimus wordt oraal toegediend. De gelijktijdige inname van voedsel kan de opname van everolimus beïnvloeden.³⁰

3.f. Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de *tweedelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose heeft everolimus wegens onvoldoende gegevens een therapeutische **minder**waarde ten opzichte van sunitinib/sorafenib.

Bij de *derdelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose heeft everolimus een therapeutische **meer**waarde ten opzichte van BSC.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt dat everolimus ingezet kan worden bij patiënten met gevorderd niercelcarcinoom als

- tweedelijnsbehandeling na voorbehandeling met sunitinib of sorafenib
- derdelijnsbehandeling na voorbehandeling met interferon alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) gevolgd door sorafenib of sunitinib.

De fabrikant claimt voorts dat everolimus een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo en dat het niet onderling vervangbaar is met enig ander middel binnen het GVS.

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

Voor de toepassing bij patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognostische (MSKCC) score als tweedelijnsbehandeling na falen van eerstelijnsbehandeling met sunitinib of interferon alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) wegens progressie of omdat deze eerstelijnsbehandeling niet werd verdragen, heeft everolimus naar het oordeel van de CFH een therapeutische minderwaarde ten opzichte van sorafenib en sunitinib op basis van onvoldoende gegevens. Als derdelijnsbehandeling, na ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling gebaseerd op interferon alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) gevolgd door sorafenib, of sunitinib, of die deze behandeling niet verdragen, heeft everolimus naar het oordeel van de CFH een therapeutische meerwaarde ten opzichte van BSC.

5. CFH-Advies

Everolimus heeft een plaats als derdelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose, bij wie ziekteprogressie optreedt:

- ondanks eerdere behandeling met interleukine-2 of interferon alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab),
- gevolgd door behandeling met sorafenib of sunitinib, of indien deze vervolgbehandeling niet verdragen wordt.

6. Literatuur

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). SmPC everolimus (Certican®) voor de profylaxe van orgaanafstoting bij volwassen patiënten met laag tot matig immunologisch risico die een allogene nier- of harttransplantatie hebben ondergaan. CBG, Den Haag, 2004. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h30041-h30042-h30043-h30044.pdf> [geraadpleegd op 29 september 2009].
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Kidney cancer. V.1.2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf [geraadpleegd op 5 oktober 2009].
3. Landelijke werkgroep urologische tumoren. Richtlijn niercelcarcinoom. Versie 1.2. VIKC, Utrecht 2006. www.oncoline.nl [geraadpleegd op 1 oktober 2009].
4. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009 ; 373 : 1119-1132.
5. VIKC Kankerregistratie-gegevens Nederlandse kankerregistratie 1998-2003. www.ikcnet.nl [geraadpleegd op 5 oktober 2009].
6. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition. Springer-Verlag, New York, 2002. www.cancerstaging.net [geraadpleegd op 5 oktober 2009].
7. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology group. N Engl J Med 1998; 338: 1265-1271.
8. Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal cell carcinoma. Br J Urol 1989; 63: 128-131.
9. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2530-2540.
10. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi J, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23: 832-841.
11. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. [Art. No.: CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2].
12. Mulder PHM de, Haanen JBAG, Sleijffer S, et al. Angiogeneseremmers voor de systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom: sunitinib, sorafenib, bevacizumab en temsirolimus. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152: 371-375.
13. Farmacotherapeutisch rapport temsirolimus (Torisel®) bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerde

- niercelcarcinoom. CVZ, Diemen, 2008. http://www.cvz.nl/resources/cfh08-j-temsirolimus-Torisel%20FTR_tcm28-26439.pdf [geraadpleegd op 1 oktober 2009].
13. Hudes G, Carducci M, Tornozak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-2281.
 14. Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab (Avastin®) bij de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. CVZ, Diemen, 2008. http://www.cvz.nl/resources/cfh08-f%20bevacizumab-Avastin%20bij%20niercelcarcinoom%20FTR_tcm28-26036.pdf [geraadpleegd op 1 oktober 2009].
 15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-124.
 16. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-3590.
 17. CFH-rapport (07/32) sunitinib (Sutent®), als eerstelijns therapie. CVZ, Diemen, 2007. http://www.cvz.nl/resources/cfh0732%20sunitinib-Sutent_eerstelijns therapie%20rapport_tcm28-24557.pdf [geraadpleegd op 1 oktober 2009].
 18. Commissie BOM. Drie nieuwe beoordelingen Commissie BOM. *Medische Oncologie* 2007; 2: 39-45.
 19. Anonymus. Expert opinion. Sorafenib en sunitinib: nieuwe middelen bij het gemetastaseerde niercelcarcinoom. *Medische oncologie* 2007; 2: 46.
 20. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134.
 21. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3312-3318.
 22. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Guidelines on Renal cell carcinoma. European Association of Urology, Arnhem, 2009. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf [geraadpleegd op 6 oktober 2009].
 23. Farmacotherapeutisch rapport sorafenib (Nexavar®) bij de indicatie gemetastaseerd/gevorderd niercelcarcinoom. CVZ, Diemen, 2006. http://www.cvz.nl/resources/cfh0624%20sorafenib-Nexavar%20FTR_tcm28-22344.pdf [geraadpleegd op 29 september 2009].
 24. Herrman E, Bierer S, Gerst J, et al. Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients. *Oncology* 2008; 74: 216-222.
 25. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182: 29-34.
 26. Dudek AZ, Zolnierek j, Dham A, et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 61-67.
 27. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, et al. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* 2009; 115: 2438-46.
 28. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 117-123.
 29. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009; 10: 967-974.
 30. SPC everolimus (Afinitor®) 03/08/2009 Afinitor-H-C-1038-00-00. CPMP/EMA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/afinitor/emea-combined-h1038nl.pdf> [geraadpleegd op 6 oktober 2009].
 31. EPAR everolimus (Afinitor®) 02/09/2009. CPMP/EMA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/afinitor/H-1038-en6.pdf> [geraadpleegd op 6 oktober 2009].
 32. SPC sorafenib (Nexavar®). Rev. 9 13/08/09. CPMP/EMA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/emea-combined-h690nl.pdf>
 33. SPC sunitinib (Sutent®). Rev.8, 10/09/08. CPMP/EMA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/emea-combined-h687nl.pdf> .

34. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456(+ editorial pp. 427-429).
35. Reijke TM de, Bellmunt J, van Poppel H, et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45: 765-773.
36. 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.
37. EPAR sunitinib (Sutent®). Rev. 8, 10/09/09. CPMP/EMEA, Londen.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/Sutent-H-687-II-01-SD.pdf> .
38. Lorenzo Di G, Carteni G, Autorino R, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4469-4474.
39. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 24: 2505-2512.
40. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 26: 127-131.
41. EPAR sorafenib (Nexavar®), Rev. 9, 13/08/09. CPMP.EMEA, Londen.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-en6.pdf>
[geraadpleegd op 16/11/2009].
42. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-2524 (+ editorial p 2537).
43. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
44. Antoun S, Birdsall L, Sawyer MB, et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010; Jan 19 (E-pub ahead of print).

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 8 februari 2010.

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

Kostenconsequentieraming van opname van everolimus (Afinitor®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Op dit moment wordt everolimus (Certican®) in een cluster samen met sirolimus op bijlage 1A van de regeling zorgverzekeringen vergoed voor profylaxe van orgaanafstoting bij volwassenen die een allogene nier- of harttransplantatie ondergaan, in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden. Voor de nieuwe vergoedingsaanvraag wordt een nieuwe merknaam gehanteerd: Afinitor®. Everolimus (Afinitor®) is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met “VEGF-targeted” therapie.

Gevorderd niercelcarcinoom is gedefinieerd als gemetastaseerd, lokaal gevorderd, en/of inoperabel niercelcarcinoom. Binnen de Nederlandse richtlijnen voor gevorderd niercelcarcinoom kan eerstelijnsbehandeling bestaan uit immunotherapie met INF- α al dan niet gecombineerd met bevacuzimab, sunitinib of sorafenib of temsirolimus. In de richtlijnen worden geen aanbevelingen gedaan voor een standaardvervolgbehandeling in de tweede of derde lijn.

2. Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In 2008 werden in Nederland 871 patiënten behandeld met VEGF-receptor tyrosine-kinase remmers (GIP databank). Een gedeelte daarvan werd echter behandeld voor een andere indicatie dan gemetastaseerd niercelcarcinoom. Op basis van kostenconsequentieramingen van Sunitinib en Sorafenib wordt geschat dat 210 patiënten behandeld werden wegens een andere indicatie. In totaal zouden er (871-210) 661 patiënten behandeld zijn met VEGF-receptor tyrosine-kinase remmers wegens een gevorderd niercelcarcinoom. Op basis van de overlevingscurve voor eerstelijnsbehandeling met sunitinib wordt geschat dat 80% van de patiënten nog in leven is na behandeling met VEGF-receptor tyrosine-kinase remmers⁵ (n=529). Uit het marktonderzoek van de fabrikant blijkt dat 58% van de patiënten na een eerstelijnsbehandeling nog in aanmerking komen voor een behandeling met everolimus (Afinitor®). Dit komt neer op 307 patiënten per jaar die voor tweedelijnsbehandeling in aanmerking komen. Hoeveel patiënten in aanmerking komen voor derdelijnsbehandeling is lastig te schatten. In deze KCR wordt uitgegaan van een schatting van 80% van de patiënten dat nog in leven is na tweedelijnsbehandeling en 40% van de patiënten dat in aanmerking komt voor derdelijnsbehandeling. Dit komt neer op 98 patiënten.

2.2 Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosis everolimus (Afinitor®) bedraagt eenmaal daags 10 mg. De behandeling dient te worden voortgezet zolang een klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt. De fabrikant schat dat de gemiddelde behandelduur 4 maanden bedraagt. In de praktijk kan op individueel niveau sterk van deze behandelduur afgeweken worden. De mediane behandelduur in de fase III studie met everolimus betrof 95 dagen, maar na stoppen van de trial werd 51% van de patiënten in de everolimus arm nog behandeld⁶. Het percentage patiënten dat werd blootgesteld aan everolimus gedurende de klinische fase III studie is weergegeven in tabel 1.

Duur	percentage
0 tot 2 maanden	93%
2 tot 4 maanden	58%
4 tot 6 maanden	26%
6 tot 8 maanden	10%

2.3 Kosten

Everolimus (Afinitor®) kost € 113,40 per tablet van 10 mg (A.I.P.). Gemiddeld kost een behandeling met everolimus € 3.607 per maand (O.b.v. 1 voorschrift per maand, incl. BTW, afleververgoeding en clawback).

Op basis van het percentage patiënten dat werd blootgesteld aan everolimus gedurende de klinische fase III studie zijn de kosten naar behandelduur berekend. De kosten per patiënt voor behandeling met everolimus bedragen circa € 13.534.

2.4 Substitutie

Voor patiënten wiens ziekte progressief geworden is tijdens of na behandeling met VEGF-receptor tyosine kinase remmers zijn er op dit moment geen andere therapeutische opties beschikbaar. Van substitutie zal dan ook geen sprake zijn.

2.5 Off-label gebruik

Everolimus (Certican®) wordt in veel lagere dosering voor profylaxe van orgaanafstoting bij volwassenen die een allogene nier- of harttransplantatie ondergaan, in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden. Het is niet voor de hand liggend dat everolimus (Afinitor®) off label gebruikt zal worden in plaats van everolimus (Certican®) i.v.m. een verschil in dosering. Wel zou off label use van toepassing kunnen zijn in de tweedelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom. Het verwachte aantal patiënten die off label behandeld zullen worden bedraagt dan 307 patiënten. Aangezien patiënten slechts in één lijn met everolimus behandeld kunnen worden is dit gelijk ook het maximum aantal patiënten.

2.6 Marktpenetratie

In totaal komen er per jaar naar schatting circa 98 patiënten met gevorderd niercelcarcinoom in aanmerking voor behandeling met everolimus (Afinitor®). Aangezien het niet waarschijnlijk is dat de maximale marktpenetratie in het eerste jaar bereikt zal worden zijn, worden in de onderstaande tabel de kosten voor everolimus (Afinitor®) weergegeven voor de komende drie jaar met en zonder off label use. Hierbij wordt aangenomen dat 33% van de potentiële patiëntenpopulatie in het eerste jaar na eventuele opname van everolimus (Afinitor®) in het GVS behandeld zal worden, 66% in het tweede jaar en 100% in het derde jaar.

Tabel 1: Overzicht kosten everolimus, één tot drie jaar na opname in het GVS.

Jaar na opname in het GVS. (% marktpenetratie)	Meerkosten gebruik van everolimus (Afinitor®) zonder off label use (n=98)	Meerkosten gebruik van everolimus (Afinitor®) met off label use (N=307)
Jaar 1 (33%)	€ 438.345	€ 1.369.829
Jaar 2 (66%)	€ 876.690	€ 2.739.658
Jaar 3 (100%)	€ 1.328.319	€ 4.150.996

3. Kostenconsequentieraming

In het eerste jaar zouden de totale kosten inclusief off label use circa 1,4 miljoen euro bedragen en in het derde jaar 4,2 miljoen euro. De hier gepresenteerde schattingen zijn vrij onzeker omdat niet exact bekend is hoeveel patiënten en hoe lang patiënten gemiddeld behandeld zullen worden.

4. Conclusies

Opname van everolimus in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Wanneer alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling ook daadwerkelijk worden behandeld bedragen de maximale kosten 4,2 miljoen, drie jaar na eventuele opname in het GVS. Een onzekere factor in deze kostenconsequentieraming is de gemiddelde behandelduur. Wanneer in de praktijk de behandeling langer wordt voorgezet stijgen de meerkosten. Mocht in de praktijk de gemiddelde behandelduur lager uitvallen dan dalen de meerkosten.

5. Referenties

1. Gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie uit 1989- 2003. www.ikcnet.nl
2. Niertumorbehandelingsdata VIKC Noord-Holland/Flevoland, data in dossier.
3. Porta C. et.al: Gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with immunotherapy-resistant advanced renal cell carcinoma: final results of a single-institution Phase II study Cancer. 2004 May 15;100(10):2132-8.
4. Goettsch WG et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. Eur J Cancer 41:2868-72.

5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomzak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin Oncol.* 2009
6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449-456