

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
12 januari 2010

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2980691

Datum
14 december 2010

Ons kenmerk
ZA/2010130116

Behandeld door
P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Beoordeling lapatinib (Tyverb®)
bij gemetastaseerde borstkanker

Geachte mevrouw Schippers,

In een brief van 12 januari 2010 heeft de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport VWS het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel lapatinib (Tyverb®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Aanleiding hiervan is een verzoek van de registratiehouder voor een opname van Tyverb® in het Geneesmiddelenvergoedings-systeem. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd (CFH-rapport 10/19). Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over de opname van lapatinib (Tyverb®) in het te verzekeren pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel lapatinib niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Tyverb® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS).

Achtergrond

Lapatinib (Tyverb®) filmomhulde tabletten van 250 mg zijn geregistreerd voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Bij de voorliggende beoordeling is het vereist dat lapatinib wordt gebruikt in combinatie met capecitabine, de tumoren een overexpressie aan Her2 (ErbB2) hebben en de ziekte progressief is na eerdere behandelingen met een antracyclinederivaat, een taxaan en trastuzumab.

Van alle maligne ziekten bij vrouwen komt borstkanker in Nederland het meest voor. Jaarlijks wordt bij ongeveer 13.000 patiënten borstkanker vastgesteld en overlijden ongeveer 3.300 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte¹. Metastasering treedt relatief snel op. Ongeveer 20% van de tumoren heeft een overexpressie van de epidermale groeifactorreceptor-2 (Her2). Borstkanker met Her2-overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt anders behandeld dan borstkanker zonder Her2-overexpressie.

¹ Databank VIKC, www.ikcnet.nl, 2009

Volgens de Richtlijn Mammacarcinoom heeft de combinatie van trastuzumab met een taxaan, al of niet voorafgegaan door een behandeling met een antracycline, de voorkeur bij de behandeling van gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker (eerstelijns-behandeling). Trastuzumab als een tweede- of verderelijnsbehandeling wordt vooral gegeven in combinatie met een ander middel zoals capecitabine of vinorelbine. Lapatinib komt pas daarna in aanmerking, als patiënten met deze behandelingen niet uitkomen.

Uitkomsten CFH beoordeling

Na beoordeling is de CFH tot de volgende conclusies gekomen:

- Lapatinib is niet onderling vervangbaar met enig in het GVS opgenomen geneesmiddel. Daarom kan dit middel niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekeringen. Voor een eventuele opname op bijlage 1B moet de therapeutische waarde van dit middel worden vastgesteld.
- Bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker heeft behandeling met lapatinib in vaste combinatie met capecitabine een therapeutische minderwaarde ten opzichte van voortgezette behandeling met trastuzumab al dan niet in combinatie met capecitabine of vinorelbine. Ten opzichte van chemotherapie met capecitabine monotherapie of vinorelbine monotherapie na eerdere behandeling met antracycline, taxaan en trastuzumab, nadat ook voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol werd geacht, heeft de toepassing van lapatinib/capecitabine een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van de monotherapie als capecitabine of vinorelbine.
- Eventuele opname van lapatinib als een laatstelijnsbehandeling in het GVS gaat gepaard met meerkosten in het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen naar schatting circa €3,3 miljoen op jaarbasis. Een onzekere factor in deze schatting betreft de vraag in hoeverre lapatinib ook eerder in de behandeling (als tweede- of verderelijnsbehandeling) zal worden ingezet.
- Omdat hier geen sprake is van een therapeutische meerwaarde en er meerkosten gemaakt worden, is een farmaco-economische analyse niet aan de orde.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen. De volgende partijen hebben commentaar gegeven op het concept:

- GlaxoSmithKline (GSK; fabrikant van Tyverb®)
- de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en de Borstkankervereniging Nederland (BVN) via een gezamenlijke reactie
- de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

Tevens is op 29 november 2010 een hoorzitting gehouden, zowel met GSK als met de NVMO.

De drie partijen die een reactie hebben gegeven zijn tegen het voorstel van het CVZ om lapatinib niet op te nemen in het GVS. Zij vinden dit niet acceptabel. De partijen willen dat er wel een vergoeding komt voor het toepassen van lapatinib. De partijen zijn het oneens met conclusie van de CFH over de therapeutische plaats van dit middel. Zij vinden dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde van dit middel in sommige situaties. Als dit middel niet in het GVS wordt opgenomen dan heeft dit, volgens de betrokken partijen, grote consequenties voor hen. De behandelaren kunnen niet volgens hun richtlijn handelen en borstkankerpatiënten hebben geen toegang tot dit middel. Ook de verstrekking van lapatinib (op kosten van de fabrikant) via het Named Patient Programma zal worden gestopt.

Het CVZ heeft de argumenten van de belanghebbende partijen gewogen en geconcludeerd dat er geen nieuwe feiten zijn aangedragen die aanleiding geven tot een wijziging van standpunt. De therapeutische plaats van dit middel is door de CFH conform de procedures op de juiste wijze bepaald. Belanghebbende partijen zijn tijdens het CFH-traject gehoord en hun inbreng is meegewogen bij de beoordeling door de CFH. Het CVZ stelt vast dat er geen redenen zijn om van het oordeel van de CFH af te wijken.

Overwegingen CVZ

- Lapatinib is door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd onder de condities van de zogenaamde “voorwaardelijke toelating”. EMA heeft de registratiehouder om aanvullend bewijs gevraagd over de werkzaamheid van dit middel. Dit betekent o.a. dat er meer gegevens verzameld moeten worden, met name over het effect van lapatinib op de uitzaaiing van borstkanker (in het bijzonder hersenmetastasen). De registratiehouder is bezig met een nieuwe fase 3 onderzoek (RCT) om een lapatinib bevattende behandeling te gaan vergelijken met een trastuzumab bevattende behandeling.
- Naast de toepassing van lapatinib bij de indicatie gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker na falen van trastuzumab (huidige beoordeling) is dit middel ook geregistreerd voor de behandeling van Her2-positieve borstkanker met metastasen bij postmenopauzale vrouwen, maar dan in combinatie met een aromatasere remmer. Deze toepassing van lapatinib is nog niet beoordeeld door de CFH (aanvraag in voorbereiding).
- Door het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek heeft de CFH zich moeten baseren op een indirecte vergelijking. Op basis hiervan is de CFH tot de conclusie gekomen dat lapatinib/capecitabine een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de voortgezette behandeling met trastuzumab, al dan niet in combinatie met capecitabine. De CFH vindt het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek tussen lapatinib en trastuzumab een belangrijk gemis. Tussen monotherapie capecitabine en de combinatietherapie van lapatinib met capecitabine is wel informatie beschikbaar op basis van direct vergelijkend onderzoek. Volgens de CFH is de combinatietherapie van lapatinib met capecitabine therapeutisch gelijkwaardig met de monotherapie van capecitabine. Hierbij spelen twee argumenten een rol: de onderzoeksgegevens met betrekking tot de overleving zijn te beperkt om te kunnen spreken van een meerwaarde, maar het toevoegen van lapatinib aan de capecitabine monotherapie leidt ook niet tot aantoonbare en belangrijke bijwerkingen.
- De kostenconsequentieraming is gebaseerd op een toepassing van lapatinib als laatstelijnsbehandeling. Onzekere factoren in deze schatting betreft de vraag in hoeverre lapatinib eerder in de behandeling (als tweede- of verderelijnsbehandeling) zal worden ingezet. Meerdere partijen hebben ook daadwerkelijk aangegeven dat er signalen zijn dat lapatinib voor een grotere groep zal worden ingezet dan waar het voor bedoeld is. Mogelijke off-label toepassingen van lapatinib zullen leiden tot hogere kosten.
- In ons omringende landen en andere westerse landen is lapatinib nog niet overal beoordeeld, ook de vergoedingsstatus verschilt per land. Sommige Europese landen staan een vergoeding toe vanwege de ernst van de aandoening of omdat hun gezondheidszorgsysteem zodanig is ingericht dat, in geval dat hun beoordelingsautoriteit tot een gelijkkluidende conclusie komt als de CFH, die niet tot een afwijzing zal leiden. Dit laatste is bijvoorbeeld het geval in Frankrijk. In Zweden is de extramurale vergoeding van lapatinib - na een inhoudelijke beoordeling - gemotiveerd afgewezen.
- De Europese en de Amerikaanse richtlijnen zien een (beperkte) plaats voor lapatinib. Deze richtlijnmakers hebben een enigszins andere waardering gegeven aan de beschikbare wetenschappelijke onderzoeken. Zo nemen zij genoegen met progressie-eindpunten in plaats van de Overall Survival als uitkomstmaat en wegen zij het ontbreken van een directe vergelijking tussen lapatinib en trastuzumab minder zwaar dan de CFH. Daarnaast zijn ze, door een ander opzet van het zorgstelsel, ook niet gebonden aan het Nederlandse beoordelingskader voor het vergoeden van extramurale geneesmiddelen. In Nederland is de beroepsgroep momenteel bezig met het opstellen van een nieuwe richtlijn voor de behandeling van borstkanker.

- In de consultatieronde tijdens de beoordeling door de CFH hebben verschillende partijen gepleit lapatinib als behandeloptie beschikbaar te stellen voor groepen patiënten die niet (meer) uitkomen met de gebruikelijke behandelingen. Wanneer patiënten progressieve ziekte ontwikkelen ondanks behandeling(en) met trastuzumab zijn er momenteel geen verdere behandelmogelijkheden dan chemotherapie. Het CVZ begrijpt de behoefte aan behandelalternatieven voor uitbehandelde patiënten. Er moet wel sprake zijn van voldoende aangetoonde gunstige effecten om enig therapeutisch voordeel/verbetering te kunnen verwachten. Anders is een vergoeding ten laste van de collectieve middelen niet te rechtvaardigen. Een patiënt is namelijk niet zonder meer gebaat bij een behandeling waarvan de effectiviteit tot op heden niet is bewezen. Het toevoegen van lapatinib aan de monotherapie van capecitabine leidt niet tot een therapeutische meerwaarde; een behandeling van capecitabine al of niet in combinatie met lapatinib is therapeutisch gelijkwaardig.
- Als lapatinib niet in het GVS wordt opgenomen, dan heeft dit consequenties voor de patiënt. Na een definitieve vergoedingsbeslissing moet GSK met onmiddellijke ingang de Name Patient Programma (NPP) voor lapatinib staken vanwege een gesanctioneerde vaststellingsovereenkomst. Patiënten kunnen dan niet via de NPP worden voorzien van lapatinib. Belanghebbende partijen pleiten daarom voor een vorm van vergoeding zodat een kleine groep patiënten behandeld kan worden met lapatinib. De NVMO doet een voorstel van voorwaardelijke financiering (coverage with evidence development; CED). Gezien de huidige wet- en regelgeving is een voorwaardelijke financiering voor extramurale geneesmiddelen niet mogelijk. Hiervoor is aanpassing van de wet- en regelgeving nodig. Het CVZ is een voorstander om de mogelijkheden van dit nieuwe instrument te verkennen, maar is van mening dat lapatinib hiervoor geen geschikte kandidaat is. Zoals de registratiehouder meldt, om onderzoek-technische redenen is het niet te verwachten dat er nog nieuwe onderzoeksresultaten zullen verschijnen. Bij CED is het juist de verwachting dat er nog gegevens verzameld kunnen worden om de therapeutische waarde van de interventie aan te tonen.
- De CFH is tot de conclusie gekomen: Ten opzichte van chemotherapie met capecitabine monotherapie of vinorelbine monotherapie na eerdere behandeling met antracycline, taxaan en trastuzumab, nadat ook voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol werd geacht, heeft de toepassing van lapatinib/capecitabine een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van de monotherapie als capecitabine of vinorelbine. Deze toepassing van lapatinib is verzekerde zorg en kan, als onderdeel van geneeskundige zorg, ten laste komen van het ziekenhuisbudget.

Het CVZ is van mening dat niet onderling vervangbare geneesmiddelen die meerkosten met zich meebrengen tot het GVS kunnen behoren, mits de therapeutische meerwaarde van dat middel is aangetoond. Dit is niet het geval bij de voorliggende beoordeling van lapatinib.

Op basis van het bovenstaande adviseert het CVZ u Tyverb® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/19

lapatinib (Tyverb®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 oktober 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

2010024634

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. lapatinib (Tyverb®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Conclusie plaats in het GVS
2	2.b. Therapeutische waardebeoordeling
2	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
4	3. Kostenconsequentieraming
5	4. Conclusie

1. Inleiding

In de brief van 12 januari 2010 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel 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, met progressie na eerdere behandeling met een antracycline en taxaan bevattend behandelregime en behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte, zijn geen geneesmiddelen in het GVS opgenomen. Ook trastuzumab is momenteel niet opgenomen in het GVS. 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 enig 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 antracycline, een taxaan en trastuzumab laat lapatinib in combinatie met capecitabine een verbetering zien van de tijd tot progressie ten opzichte van capecitabine monotherapie. Dit komt overeen met de uitkomsten van andere met capecitabine uitgevoerde onderzoeken en met het eveneens in de derde (en eventueel latere) lijn gebruikte vinorelbine.

Een effect op de overleving wordt door de CFH als een belangrijk klinisch eindpunt gezien. De mediane overleving bij behandeling met lapatinib/capecitabine is volgens het EPAR vergelijkbaar met en niet significant verschillend van die bij behandeling met capecitabine en vinorelbine monotherapie.

Een exploratieve subgroepenanalyse geeft daarentegen aan dat lapatinib/capecitabine ten opzichte van capecitabine monotherapie wel effectiever is in de subgroep die voorafgaand nog maar één of twee keer met chemotherapie en één keer met trastuzumab was behandeld. Indirecte vergelijking tussen het fase III onderzoek naar lapatinib/capecitabine ('EGF 100151') en het fase III onderzoek naar trastuzumab/capecitabine ('GBG 26') wordt sterk bemoeilijkt door verschillen in opzet. Met name hadden de patiënten in het GBG 26 onderzoek met trastuzumab slechts één eerdere lijn chemotherapie (capecitabine in overgrote meerderheid) gehad terwijl de patiënten in EGF100151 met meerdere regimes waren behandeld. Andere verschillen worden in het FT-rapport besproken. De exploratieve subgroepenanalyse had voorts belangrijke beperkingen. De subgroepen waren niet vooraf gespecificeerd en niet in een peer reviewed tijdschrift gepubliceerd. Er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid en effectiviteit van lapatinib/capecitabine ten opzichte van voortgezette behandeling met trastuzumab (al dan niet in combinatie met een middel als capecitabine of vinorelbine) te onderbouwen. Met name zijn er geen resultaten beschikbaar van direct vergelijkend fase III onderzoek waarin lapatinib in combinatie met capecitabine wordt vergeleken met trastuzumab in combinatie met chemotherapie.

In de finale analyse in cohortvorm (bewijs klasse B) van het EGF 100151 onderzoek is de follow-up voltooid van het cohort dat is ontstaan na het verbreken van de randomisatie en het toelaten van cross-overs. Deze traden uiteindelijk op bij 18% van de patiënten in de capecitabine-arm. Voor het effect van cross-overs is op verschillende manieren gecorrigeerd evenals voor conditie van de patiënt (ECOG performance score), aanwezigheid van levermetastasen en aantal metastasen. In sommige analyses is een significant en klinisch relevant effect van de behandeling gevonden (hazard ratio van 0,8 en mediaan overlevingsvoordeel variërend van 2,3 à 4 maanden). In andere analyses werd echter geen significant of een borderline significant effect gevonden, bijvoorbeeld wanneer de follow-up werd gecensord op het moment van de cross-over. De auteurs concluderen dat ondanks onvoldoende power om aanvankelijk een significant overlevingsvoordeel te detecteren (in verband met vroegtijdige beëindiging van de trial en cross-overs), deze bijgewerkte analyse een trend bevestigt in de richting van een voordeel ten aanzien van de OS in de lapatinib/capecitabine-arm.

Het bijwerkingenprofiel van lapatinib in combinatie met capecitabine is, met uitzondering van een hogere frequentie van diarree, vergelijkbaar met dat van capecitabine. Bij toepassing van lapatinib en trastuzumab kan cardiotoxiciteit in de vorm van een meestal reversibele afname van de linker-ventrikel-ejectiefractie (LVEF) optreden. Het optreden van hematologische bijwerkingen is kenmerkend voor het gebruik van vinorelbine. De toepasbaarheid van lapatinib/capecitabine is vergelijkbaar met die van capecitabine alleen. Trastuzumab en vinorelbine worden parenteraal toegediend.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker heeft behandeling met lapatinib in vaste combinatie met capecitabine een therapeutische minderwaarde ten opzichte van voortgezette behandeling met trastuzumab al dan niet in combinatie met capecitabine of vinorelbine. Ten opzichte van chemotherapie met capecitabine monotherapie of vinorelbine monotherapie na eerdere behandeling met antracycline, taxaan en trastuzumab, nadat ook voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol werd geacht, heeft de toepassing van lapatinib/capecitabine een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van een middel als capecitabine of vinorelbine.

3. Kostenconsequentieraming

Opname van lapatinib na eerdere behandeling met antracycline, taxaan en trastuzumab, nadat ook voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol werd geacht, in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen circa €3,3 miljoen op jaarbasis. Onzekere factor in deze KCR betreft de vraag in hoeverre lapatinib met capecitabine in de toekomst ook als tweedelijns- en verderelijnsbehandeling wordt ingezet als alternatief voor voortgezette behandeling met trastuzumab (al dan niet in combinatie met een middel als capecitabine of vinorelbine).

4. 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 lapatinib/capecitabine na eerdere behandeling met antracycline, taxaan en trastuzumab, als tweede- of verderelijnbehandeling een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van voortgezette behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie, en dat lapatinib/capecitabine na eerdere behandeling met antracycline, taxaan en trastuzumab, nadat ook voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol werd geacht, een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van een middel als capecitabine of vinorelbine. Eventuele opname van lapatinib in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport lapatinib (Tyverb®) bij de indicatie gemetastaseerde Her2-positieve 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 toepassing bij Her2-positieve gemetastaseerde borstkanker met progressie na eerdere behandeling met een antracycline en taxaan bevattend behandelregime en behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte. In de tweede- of laterelijnsbehandeling kan lapatinib/capecitabine worden vergeleken met voortgezette behandeling met trastuzumab (eventueel in combinatie met een middel als capecitabine of vinorelbine). Tevens dient de behandeling met lapatinib/capecitabine nog later in het behandeltraject, nadat ook voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol wordt geacht, te worden vergeleken met capecitabine monotherapie en vinorelbine monotherapie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

In een open, gerandomiseerd fase III onderzoek bij patiënten met lokaal vergevorderde of gemetastaseerde, progressieve Her2-positieve borstkanker die overwegend al drie of meer keren met chemotherapie (waaronder een antracycline en een taxaan) waren behandeld en bij wie de behandeling met trastuzumab was gestaakt, was lapatinib/capecitabine werkzaam, maar niet effectiever dan capecitabine monotherapie. Deze uitkomsten komen overeen met de resultaten van een aantal onderzoeken waarin capecitabine en vinorelbine monotherapie na voortgezette behandeling met (onder andere) trastuzumab. In een gepubliceerd observationeel onderzoek gebaseerd op de verdere vervolgegegevens van het fase III-onderzoek is een trend beschreven in de richting van een 2-4 maanden langere algehele overlevingsduur met lapatinib/capecitabine ten opzichte van capecitabine. Het verschil in overleving was in sommige analyses significant, in andere niet. Naar het oordeel van de CFH zijn de resultaten van deze analyses voldoende om te veronderstellen dat de effectiviteit van de behandeling met een combinatie van lapatinib en capecitabine vergelijkbaar is aan monotherapie met capecitabine of vinorelbine. Er is echter onvoldoende argumentatie om aan te nemen dat de combinatie met capecitabine effectiever is dan de monotherapie met capecitabine of vinorelbine.

Aan een exploratieve subgroepenanalyse naar het aantal voorafgaande behandellijnen en trastuzumab waren beperkingen verbonden: de analyse was niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift of het EPAR en de subgroepen waren niet vooraf gespecificeerd. Het verloop van de behandelingen week af van het in Nederland gebruikelijke behandeltraject. Er zijn geen resultaten beschikbaar van direct vergelijkend fase III onderzoek waarin lapatinib in combinatie met capecitabine wordt vergeleken met trastuzumab in combinatie met chemotherapie. Om deze redenen zijn wat betreft de werkzaamheid en effectiviteit geen conclusies mogelijk ten aanzien van de vergelijking tussen lapatinib/capecitabine en voortgezette behandeling met trastuzumab eventueel in combinatie met een middel als capecitabine.

Met uitzondering van een hogere frequentie van diarree is het bijwerkingenprofiel van lapatinib in combinatie met capecitabine vergelijkbaar met dat van capecitabine monotherapie. Het optreden van het handvoetsyndroom is voor beide behandelingen kenmerkend. Behoudens een beperkte toename van het aantal cardiale bijwerkingen is ook het bijwerkingenprofiel van de combinatie trastuzumab/capecitabine vergelijkbaar met dat van capecitabine monotherapie. 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 patiënten met Her2-positieve gemetastaseerde borstkanker met progressie na eerdere behandeling met een antracycline en taxaan bevattend behandelregime en behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte, heeft behandeling met lapatinib in vaste combinatie met capecitabine een therapeutische minderwaarde ten opzichte van behandeling met trastuzumab in combinatie met capecitabine of vinorelbine. Nadat, bij deze patiënten, ook voortgezette behandeling met trastuzumab (eventueel in combinatie met een middel als capecitabine of vinorelbine) niet meer zinvol wordt geacht, heeft lapatinib/capecitabine een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van monotherapie met een middel als capecitabine of vinorelbine.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Lapatinib.
Samenstelling	Tablet, filmomhuld 250 mg.
Geregistreerde indicatie	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.
Dosering	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.
Werkingsmechanisme	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.
Bijzonderheden	Lapatinib/capecitabine is voorwaardelijk geregistreerd.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het 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.¹ Metastasering treedt relatief snel op. De behandeling van (ver)gevorderde of gemetastaseerde borstkanker is palliatief en gericht op symptoomcontrole en levensverlenging onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.² Ongeveer 20% van de tumoren heeft een overexpressie van de epidermale groeifactorreceptor-2 (Her2+). Borstkanker met Her2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt anders behandeld dan borstkanker zonder Her2-overexpressie.

De primaire behandeling van vroege borstkanker bestaat uit chirurgie en/of radiotherapie. Bij Her2-positieve borstkanker (IHC3+ of FISH-positief) bestaat de (neo-adjuvante) behandeling, na een voorgaande antracycline-bevattende behandeling, al dan niet gevolgd door paclitaxel, uit trastuzumab.²

Voor eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker heeft, in de Richtlijn Mammacarcinoom, trastuzumab in combinatie met een taxaan (docetaxel of paclitaxel) de voorkeur.² Ook is een behandelregime mogelijk waarbij wordt begonnen met een antracycline gevolgd door trastuzumab in combinatie met een taxaan. Trastuzumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen het (extracellulaire deel van) Her2. Een alternatieve eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale patiënten met Her2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom die niet eerder met trastuzumab behandeld waren, bijv. als het taxaan niet wordt verdragen, is een gecombineerde behandeling met trastuzumab en een aromataseremmer, mits de tumor hormoonreceptorpositief is.² Bij patiënten die eerder (adjuvant) met trastuzumab

behandeld waren en die voor gemetastaseerde ziekte opnieuw met trastuzumab worden behandeld, moet de duur van de tussenliggende periode langer zijn dan één jaar. Combinaties van trastuzumab met antracyclines moeten vermeden worden in verband met hoge kans op cardiotoxiciteit. Er is geen fase III onderzoek gepubliceerd waarin op trastuzumab gebaseerde eerstelijns combinatieregimes onderling worden vergeleken.

Een niet-geregistreerde maar niettemin veel toegepaste behandeling na ziekteprogressie, bestaat uit trastuzumab gecombineerd met cytostatica.^{3,4} Trastuzumab als tweede-of verderelijnsbehandeling wordt dan vooral gecombineerd met capecitabine en vinorelbine, maar ook met gemcitabine en gepegyleerd liposomaal doxorubicine. In navolging van internationale richtlijnen^{5,6} zal de voortgezette toepassing van trastuzumab ('trastuzumab beyond progression') naar alle waarschijnlijkheid dit jaar ook in de 'CBO-richtlijn mammacarcinoom' worden opgenomen. Deze praktijk wordt in beperkte mate door onderzoeksgegevens ondersteund.⁷ Er is één fase III-onderzoek naar 'trastuzumab beyond progression' verricht, waarin de progressievrije overlevingsduur (PFS) met 2,6 maanden en significant (multivariaat: $p=0,049$) verlengd werd met combinatietherapie trastuzumab+capecitabine ten opzichte van capecitabine.⁸ Overige (fase II en fase III) onderzoeken naar de toepassing van trastuzumab in combinatie met capecitabine of vinorelbine zijn opgeschort in verband met niet vorderende gegevensverzameling of veranderde behandelopties tijdens de trial.⁷ Lapatinib/capecitabine zou een mogelijk alternatief voor deze voortgezette behandeling met trastuzumab (monotherapie of in combinatie met capecitabine of vinorelbine) kunnen zijn^{2,5,6}. Hoewel minder toegepast naarmate het gebruik van voortgezette behandeling met trastuzumab toeneemt, zouden patiënten met een goede algehele conditie (ECOG PS 0 of 1; Karnovsky PS > 80%) na trastuzumab nog kunnen worden behandeld met chemotherapie (momenteel laatstelijnsbehandeling). De keuze van het middel hangt daarbij af van de eerder gebruikte middelen. Ook in dit geval zou lapatinib/capecitabine een alternatief voor een behandeling met deze middelen kunnen zijn.^{2,5,6}

Zoals op grond van het werkingsmechanisme verwacht kan worden, geven de uitkomsten van een aantal klinische onderzoeken aan dat lapatinib alleen werkzaam is bij patiënten met Her2-positieve tumoren.⁹⁻¹¹

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er is niet één enkele standaardbehandeling voor patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker bij wie de ziekte ondanks de behandeling met trastuzumab (alleen of in combinatie met een taxaan of een aromataseremmer) progressief is. Als mogelijk alternatief voor voortgezette behandeling met trastuzumab dient lapatinib/capecitabine te worden vergeleken met trastuzumab/capecitabine en trastuzumab/vinorelbine. Als toepassing na eerdere behandeling met een antracycline, taxaan en trastuzumab, nadat ook voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol wordt geacht, dient lapatinib/capecitabine te worden vergeleken met een middel als capecitabine, vinorelbine, gemcitabine en gepegyleerd liposomaal doxorubicine.² Omdat capecitabine en vinorelbine het meest worden gebruikt, is lapatinib/capecitabine alleen vergeleken met capecitabine of vinorelbine monotherapie.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt gebruik gemaakt van de IB tekst¹², het EPAR¹³ en direct vergelijkende onderzoeken wanneer die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in Medline, Embase en Cochrane op 12-01-2010. 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/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 beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD; tenminste gedurende 6 weken), en progressie van de ziekte

(PD).¹⁴ Het responspercentage ('overall response rate' [ORR]) is de som van de complete en partiële responspercentages (CR+PR). 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.¹⁵ 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 één open-label fase III onderzoek (EGF 100151) waarin capecitabine (2.000 mg/m² op dag 1 t/m 14 in een cyclus van 21 dagen) in vaste combinatie met lapatinib (1.250 mg/dag) is vergeleken met alleen capecitabine (2.500 mg/m² volgens schema combinatie) bij vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker na voorgaande behandeling met ten minste een antracycline, een taxaan en trastuzumab⁴ (eerste interimanalyse: Geyer et al. 2006¹⁶; tweede interimanalyse: Cameron et al. 2008¹⁷). In 2009 zijn aanvullende gegevens over dit onderzoek aan het EMA gerapporteerd¹² (slotanalyse: Frampton 2009¹⁸ en rapportage GSK 2010^{19,20}).

Fase III onderzoek (EGF 100151) (EPAR¹³, Geyer et al. 2006¹⁶, Cameron et al. 2008¹⁷). De voornaamste inclusiecriteria waren: progressieve en 'meetbare ziekte' (volgens RECIST criteria¹⁴), linkerventrieklejectiefraction binnen normaalwaarden en een goede algehele conditie. Patiënten met hersenmetastasen konden deelnemen bij stabiele ziekte gedurende ten minste 3 maanden. Patiënten met een hartaandoening waren van deelname uitgesloten. De primaire onderzoeksparameter was de mediane TTP (vanaf randomisatie tot ziekteprogressie of overlijden door borstkanker) als beoordeeld op een van de onderzoekers onafhankelijke wijze. Secundaire eindpunten waren de mediane overleving, de mediane PFS (tijd vanaf randomisatie tot ziekteprogressie of overlijden door elke oorzaak), het responspercentage (Overall Response Rate, ORR) en kwaliteit van leven.^{13,16,17} Het verschil tussen TTP en PFS wordt dus bepaald door de groep die overlijdt aan 'andere oorzaken' dan borstkanker.

De opname van nieuwe patiënten werd gestaakt nadat bij een eerste 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. Op dit moment omvatte het onderzoek 399 patiënten en waren er 119 sterfgevallen geregistreerd. Na deze analyse mocht capecitabine in de controle-arm met lapatinib worden gecombineerd ('cross-over'). Het EGF 100151 onderzoek was opgezet om met 90% power een 50% verbetering van de tijd-tot-progressie (TTP) te kunnen aantonen. Naderhand is de opzet aangepast om ook een verschil in mediane overlevingsduur te kunnen vaststellen. In dit kader waren er 457 sterfgevallen nodig om met 80% zekerheid een 30% verbetering van de mediane overleving te kunnen vaststellen (528 patiënten). Door de voortijdige sluiting werd deze doelstelling echter niet gehaald (power finale analyse: 68% [op basis van 340 sterfgevallen]). De mediane algehele overleving werd uiteindelijk bepaald met de gegevens van 408 patiënten (tabel 1).^{13,16-20}

*Vervolgonderzoek.*²¹ Na het verbreken van de randomisatiecode is dit onderzoek als cohort vervolgd.²¹ In een 'intention-to-treat' analyse is de oorspronkelijke indeling naar behandelgroep (lapatinib/capecitabine of capecitabine) aangehouden, ongeacht eventuele cross-overs. In een tweede analyse is uitgegaan van de daadwerkelijk ontvangen behandeling (dus niet volgens 'intention-to-treat'), met als belangrijkste uitkomst de OS, waarbij rekening is gehouden met de 'cross-overs'. In deze laatste analyse is ook met andere prognostisch relevante factoren rekening gehouden, zoals de algemene conditie (ECOG performance score), het aantal van de metastasen en aanwezigheid van levermetastasen. Het al dan niet optreden van cross-over werd in deze analyse als tijds-afhankelijke variabele meegenomen in een Cox regressie.

Resultaten

Karakteristieken. Het EGF 100151 onderzoek werd uitgevoerd bij voornamelijk oudere patiënten (86% > 65 jr) met een goede algehele conditie (ECOG PS 0: 60%; PS 1: 40%) en gemetastaseerde ziekte (97%; 80% ≥ 2 plaatsen; 50% ≥ 3 plaatsen). Vanaf de eerste diagnose bedroeg de mediane ziekteduur respectievelijk 3,8 (LC) en 4,1 (C) jaar, vanaf metastasering 1,7 (LC) en 1,6 jaar (C). Vrijwel alle patiënten waren eerder met trastuzumab behandeld, meestal (95%) voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte. De mediane behandelduur bedroeg bijna 45 weken.^{13,17} Ongeveer 25% kreeg trastuzumab tot minder dan vier weken voor de aanvang van de eerste

onderzoeksbehandeling, 33% tot tussen de vier en acht weken, bij 40% bedroeg deze periode meer dan 8 weken (mediane tijd: 5-6 weken).^{13,16,17}

Behandeling. Ruim 80% van de patiënten was eerder drie of meer keren met chemotherapie behandeld (< 3x : groep A ; ≥ 3x: groep B).¹⁸⁻²⁰ Behalve de vereiste behandeling met een antracycline en een taxaan, was bij ongeveer 50% van de patiënten ook vinorelbine, en bij ongeveer 15% ook gemcitabine toegepast.^{13,16} Op basis van het aantal verschillende stappen in de behandeling (lijnen ofwel verschillende behandelregimes), was bij ongeveer 60% van de patiënten de behandeling met trastuzumab beperkt gebleven tot slechts één lijn (groep C), bij ongeveer 30% strekte de behandeling met trastuzumab zich over meer dan één lijn uit (groep D). Van de patiënten in groep C was iets meer dan 20% direct na de voorgaande behandeling met trastuzumab (1 lijn) met lapatinib/capecitabine of capecitabine behandeld (groep E).²⁰ Ten slotte was ongeveer 50% van de patiënten eerder ook hormonaal behandeld.^{17,18} Na afloop van de onderzoeksbehandeling werden in beide groepen de patiënten op overeenkomstige wijze verder behandeld.^{16,17}

Primaire eindpunt. Bij de eerste interimanalyse was de mediane TTP voor de combinatie lapatinib/capecitabine langer dan voor de behandeling met alleen capecitabine: 8,4 vs. 4,4 maanden (tabel 1). Bij het staken van de inclusie op 03-04-2006 was dit verschil veel minder groot: lapatinib/capecitabine: 6,3 vs. 4,3 maanden voor alleen capecitabine (tabel 1).¹³ Na de tweede interimanalyse hadden patiënten die waren gerandomiseerd in de capecitabine-arm de mogelijkheid tot 'cross-over' naar de combinatietherapie met lapatinib. Cross-over vond plaats bij 33 patiënten, waarvan 29 nog voor ziekteprogressie. De mediane TTP bedroeg hierbij 5,6 versus 4,3 maanden (Hazard ratio 0,72).¹³

Secundaire eindpunten. Bij de eerste interimanalyse bedroeg de mediane PFS bij behandeling met lapatinib/capecitabine vergeleken met capecitabine respectievelijk 8,4 en 4,4 maanden (tabel 1). Bij de tweede interimanalyse (03-04-2006) was dit verschil in de PFS veel geringer (tabel 1). De mediane algehele overlevingsduur van de met capecitabine/ lapatinib behandelde groep was in de eerste interimanalyse langer (maar niet significant verschillend) dan die van alleen met capecitabine behandelde patiënten (tabel 1). Ook bij later uitgevoerde analyses met de volledige patiëntengroep bleef het verschil beperkt (tabel 1). Het ontbreken van een significant verschil in overleving bleek geen verband te houden met de overstap van patiënten uit de controlegroep naar de combinatiebehandeling.¹³

Oorspronkelijke subgroepenanalyses. Uit vooraf vastgelegde, post-hoc uitgevoerde subgroepenanalyses (aantal plaatsen van metastasering < 3 vs ≥ 3; ECOG PS 0 vs ≥ 1; wel of geen aanwezigheid van levermetastasen) bleek dat binnen deze groepen de mediane overlevingsduur wel significant verschilde. Echter, na correctie van de totaalanalyse voor deze factoren bleef het verschil in mediane algehele overleving tussen de beide groepen niet significant.¹⁶

Tabel 1. Algemene uitkomsten fase III onderzoek 'EGF100151'.^{13,16,17}

Behandelingen	NITT	ORR* (%)	TTP* (maanden)	Hazard Ratio (95% BI)	PFS* (maanden)	Hazard Ratio (95% BI)	OS ^a (maanden)	Hazard ratio (95% BI)
1° interim-analyse: patiënten dd. 15-11-2005 (Geyer et al. 2006¹⁶; EPAR¹³)								
Lapatinib/capecitabine	163	22 (16-29)	8,4	0,49 (0,34-0,71)	8,4	0,47 (0,33-0,67)	13,1	0,92 (0,58-1,46)
Capecitabine	161	14 (9-21)	4,4	P<0,001	4,1	P<0,0001	NB ^b	p=0,717
2° interim-analyse: patiënten dd. 03-04-2006 (Cameron et al. 2008¹⁷; EPAR¹³)								
Lapatinib/capecitabine	198	24 (18-30)	6,2	0,57 (0,43-0,77)	6,3	0,55 (0,41 - 0,74)	15,6	0,78 (0,55-1,12)
Capecitabine	201	14 (12-23)	4,3	P<0,0001	4,1	P<0,0001	15,3	P=0,177
Uitkomsten dd. 15-03-2007 (EPAR¹³)								
Lapatinib/capecitabine	207	c	c	c	c	c	17,7	0,86 (0,67-1,11)
Capecitabine	201						15,3	P=0,242
Uitkomsten dd 28-09-2007 (EPAR¹³)								
Lapatinib/capecitabine	207	c	c	c	c	c	17,2	0,90 (0,71-1,12)
Capecitabine	201						15,3	P=0,336
Uitkomsten dd 01-10-2008¹³ (Frampton 2009¹⁸; rapport GSK^{19,20})								

Lapatinib/capecitabine Capecitabine (unadjusted ITT)	207 201	c	c	c	c	c	17,4 15,1	0,87 (0,71-1,08) P=0,210
--	------------	---	---	---	---	---	--------------	--------------------------------

NITT: aantal patiënten ('intention to treat') a 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. b NB: 'niet bereikt' Een analyse van de algehele overlevingsduur zou volgens de vooraf uitgevoerde powerberekening pas worden uitgevoerd nadat minimaal 457 doden optreden en dit aantal is gedurende het onderzoek voor deze groep niet bereikt.¹⁶ Aantal overlijdensgevallen: lapatinib/capecitabine: 55, capecitabine: 64; overlijden door ziekteprogressie: resp. 53 en 59.¹⁸ c Op verzoek van EMA alleen OS gegevens. d Aantal overlijdensgevallen: lapatinib/capecitabine: 148, capecitabine: 154.¹⁸

Aanvullende subgroepenanalyses. Uit de aanvullende, exploratieve subgroepenanalyses bleek dat bij patiënten die eerder met één of twee behandelingslijnen chemotherapie waren behandeld (groep A) de mediane TTP met mediaan 6,9 maanden en de algehele overlevingsduur met mediaan 7,5 maanden werden verlengd bij behandeling met lapatinib/capecitabine (tabel 2). Wanneer eerder meer dan twee lijnen chemotherapie waren toegepast (groep B) leidde de toepassing van lapatinib/capecitabine alleen tot een beperkte maar nog wel significante verlenging van de TTP, maar niet van de algehele overlevingsduur (tabel 2).

Tabel 2. Uitkomsten van aanvullende, exploratieve subgroepen analyses EGF100151 onderzoek (Frampton 2009¹⁸; rapport GSK^{19,20})

Behandelingen	N	TTP* (maanden)	Hazard ratio TTP (95% BI)	OS* (maanden)	Hazard ratio OS (95% BI)
Patiënten met 1 of 2 voorgaande lijnen chemotherapie (groep A) (n=68)					
Lapatinib/capecitabine	31	11,5	0,37 (0,18-0,77)	20,3	0,51 (0,30-0,86) P=0,009
Capecitabine	37	4,6	P=0,006	12,8	
Patiënten met 3 of meer voorgaande lijnen chemotherapie (groep B) (n=340)					
Lapatinib/capecitabine	176	5,9	0,59 (0,43-0,82)	16,6	0,95 (0,76-1,21) P=0,698
Capecitabine	164	4,3	P=0,001	15,5	
Patiënten met 1 eerdere lijn trastuzumab (ongeacht het aantal eerdere lijnen chemotherapie) (groep C) (n=257)					
Lapatinib/capecitabine	131	7,3	0,49 (0,34-0,71)	16,6	0,79 (0,60-1,03) P=0,077
Capecitabine	126	4,3	P<0,001	13,2	
Patiënten met > 1 eerdere lijn trastuzumab (ongeacht het aantal eerdere lijnen chemotherapie) (groep D) (n=127)					
Lapatinib/capecitabine	64	5,7	0,64 (0,38-0,1,07) P=0,090	17,9	1,09 (0,74-1,60) P=0,669
Capecitabine	63	4,6		18,8	
Patiënten met 1 eerdere lijn trastuzumab direct gevolgd door lapatinib/capecitabine of capecitabine (groep E) (n=91)					
Lapatinib/capecitabine	45	6,2	0,54 (0,28-1,03) P=0,046	21,9	0,49 (0,40-1,00) P=0,042
Capecitabine	46	4,8		14,6	

TTP: time to progression. OS: overall survival. NB: de mediane TTP is berekend op basis van gegevens van 399 patiënten (dataset tweede interimanalyse [april 2006]), de mediane OS is berekend op basis van gegevens van 408 patiënten (dataset oktober 2008).

Bij patiënten die eerder slechts in één lijn met trastuzumab waren behandeld, maar mogelijk wel met verschillende eerdere lijnen chemotherapie (groep C), werd door de behandeling met lapatinib/capecitabine de TTP met drie maanden verlengd. Hoewel niet significant werd de mediane algehele overleving van deze groep met eenzelfde periode verlengd (tabel 2). Wanneer trastuzumab in verschillende behandelingsfasen was toegepast (groep D) werd de TTP slechts in zeer beperkte mate door de behandeling met lapatinib/capecitabine verlengd en had deze behandeling geen invloed op de mediane overlevingsduur (tabel 2). Bij patiënten bij wie de voorgaande behandeling met trastuzumab (1 lijn) direct werd gevolgd door die met lapatinib/capecitabine (groep E) werd de TTP in beperkte mate verlengd. De mediane overlevingsduur werd daarentegen met meer dan zeven maanden verlengd (tabel 2).¹⁸⁻²⁰

Bij de eerste analyse van het EGF 100151 onderzoek bleek uit een exploratieve subgroepenanalyse er geen significant verschil te zijn tussen het aantal patiënten in de twee groepen bij wie tijdens de behandeling hersenmetastasen werden waargenomen (CL vs C: 11 vs 4; P=0,10).⁹ Bij de tweede analyse bleek 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%)^{13,17}

*Vervolgonderzoek*²¹. In de finale analyse in cohortvorm van het EGF 100151 onderzoek zijn 408 patiënten ingesloten. Tussen 3-4-2006 en 1-10-2008 overleden van hen 340 (83%) patiënten.²¹ Prognostische factoren kwamen in vergelijkbare mate voor in beide behandelarmen. Na het vroegtijdig staken van het onderzoek (3 april 2006) stapten 36 van de 201 (18%) patiënten met capecitabine monotherapie over op de groep met lapatinib/capecitabine. Een Kaplan-Meier analyse liet zien dat de overlevingscurve voor de groep met lapatinib/capecitabine hoger lag dan de curve voor de groep met capecitabine zonder cross-overs; de overlevingscurve voor de groep met capecitabine inclusief cross-overs lag hier grotendeels tussen in. Hieruit leiden de auteurs af dat het overstappen van capecitabine monotherapie naar de combinatiebehandeling heeft geleid tot 'confounding' (in dit geval: verdunning) van de schatting van het totale effect volgens 'intention-to-treat'. Correctie voor deze confounding leidt volgens hen tot een mogelijk betere schatting van het werkelijke behandel-effect. Aangezien er geen optimale methode voor deze correctie bestaat, zijn er meerdere exploratieve benaderingen geprobeerd.

In een eerste, ruwe analyse op de totale 'intention-to-treat' analyse was de mediane OS bij de groep met lapatinib/capecitabine en de groep met capecitabine respectievelijk 16,7 en 14,4 maanden (75,0 en 64,7 weken; HR 0,87 [0,71-1,08], p=0,21). De (ruwe) overlevingswinst door toevoeging van lapatinib aan capecitabine bedroeg dus mediaan 2,3 maanden. In Cox-regressie analyses is rekening gehouden met prognostische factoren als onder andere ziektegeschiedenis, conditie (ECOG performance score), aantal metastasen, aanwezigheid van levermetastasen, hormoon-receptor status en tijdsinterval tussen laatste behandeling met trastuzumab en de randomisatie. In een gecorrigeerde Cox-regressie analyse werd aldus een borderline significant effect op de OS gevonden ten gunste van lapatinib/capecitabine versus capecitabine (gecorrigeerde HR 0,81 [0,65-1,00], p=0,051). In een volgende serie Cox-regressie analyses is getracht rekening te houden met de cross-overs. In het eerste Cox model werden de patiënten met cross-over uitgesloten. In dit model was de mediane OS bij de groep met lapatinib/capecitabine ten opzichte van capecitabine respectievelijk 16,7 en 12,5 maanden (75,0 en 56,4 weken; HR 0,78 [0,62-0,97], p=0,023). In een verdere analyse werden de patiënten met cross-over niet zozeer uitgesloten als wel gecensord, d.w.z. beschouwd tot het moment van cross-over. In deze analyse was de mediane OS respectievelijk 16,7 en 13,9 maanden (75,0 en 62,6 weken; HR 0,82 [0,66-1,02], p=0,074). In de laatste Cox-regressie werd het al dan niet optreden van cross-over meegenomen als tijdsafhankelijke covariaat. Er werd een significant effect op de OS gevonden ten gunste van lapatinib/capecitabine versus capecitabine (gecorrigeerde HR 0,75 [0,60-0,94], p=0,013). In deze laatste analyse werd tevens gecorrigeerd voor conditie van de patiënt (ECOG performance score), aanwezigheid van levermetastasen en het aantal metastasen. In het EPAR zijn dezelfde analyses gepresenteerd, echter met gegevens tot 28 september 2007, en zonder significante verschillen in OS.¹³

Discussie: Eerdere beoordeling. Bij een eerdere beoordeling van lapatinib is vastgesteld dat lapatinib/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 heeft ten opzichte van een behandeling met derdelijnsmiddelen als capecitabine en vinorelbine.²² Deze conclusie was onder andere gebaseerd op het EGF100151 onderzoek, waaruit naar voren komt dat lapatinib/capecitabine wel vaker tumorrespons en een verschil in TTP en PFS, maar geen verschil in algehele overlevingsduur liet zien dan capecitabine monotherapie.^{13,16-20} De opeenvolgende interimanalyses laten telkens een geringere mate van effectiviteit (algehele overlevingsduur) zien naarmate de follow-up vordert. Bij de laatste interimanalyse in het EPAR is het mediane verschil in TTP nog maar 1,3 maanden (hazard ratio 0,72), maar dit wordt mogelijk deels verklaard door het optreden van cross-overs. Dit betrof echter slechts 33 patiënten. In het EGF100151 onderzoek waren de patiënten overwegend drie of meer keren met chemotherapie behandeld en was de eerdere behandeling met trastuzumab gestaakt. Uit de aanvullende rapportages met patiëntgegevens die niet in de oorspronkelijke publicaties waren vermeld, blijkt dat de meeste patiënten niet in de eerste lijn met trastuzumab werden behandeld, maar vaak pas na verschillende lijnen chemotherapie zonder trastuzumab.^{16,17} Dit verloop van de behandelingen wijkt sterk af van de in Nederland gebruikelijke handelwijze waarbij de aandoening in de eerste lijn met trastuzumab en een taxaan wordt behandeld. Bij progressie wordt tegenwoordig vaak off-label doorbehandeld met trastuzumab, meestal in combinatie met een cytostaticum zoals capecitabine en vinorelbine, maar ook als monotherapie.^{4,6}

In aanvulling op de eerdere beoordeling door de CFH zijn de effecten van lapatinib/capecitabine nader onderzocht in exploratieve (post-hoc) subgroepenanalyses. Daarnaast is in indirecte vergelijking de werkzaamheid van tweede-en verderelijnsbehandeling met lapatinib/capecitabine ten opzichte van trastuzumab in combinatie met chemotherapie nagegaan, terwijl de eerdere beoordeling betrekking had op toepassing later in het behandeltraject, nadat voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol wordt geacht.

Aanvullende subgroepenanalyses. In de aanvullende, exploratieve subgroepenanalyses stond de vraag centraal in hoeverre effecten optraden bij subgroepen die minder of meer lijnen voorbehandeling en al dan niet met trastuzumab hadden ondergaan. Deze analyses kunnen mogelijk ook informatie geven over tweedelijns-toepassing van lapatinib/capecitabine, als mogelijk alternatief voor trastuzumab in combinatie met chemotherapie. De subgroepenanalyses laten een effect op de tijd tot progressie (TTP) van lapatinib/capecitabine ten opzichte van capecitabine zien in alle subgroepen behalve de groep die met meer dan 1 eerdere lijn trastuzumab was behandeld (groep D). Ook wordt een aanmerkelijke verlenging van de algehele overlevingsduur gevonden bij patiënten die met nog maar 1 of 2 voorgaande lijnen chemotherapie waren behandeld (groep A) en met name bij patiënten met 1 eerdere lijn trastuzumab direct gevolgd door lapatinib/capecitabine of alleen capecitabine (groep E). De laatste subgroep omvatte 91 patiënten, minder dan een kwart van de totale populatie in het onderzoek. Aangezien de geregistreerde indicatie van lapatinib vereist dat er eerdere behandeling met een antracyclinederivaat, een taxaan en trastuzumab moet hebben plaatsgevonden, is het onwaarschijnlijk dat deze subgroep overeenkomt met de groep die lapatinib conform de indicatie zal krijgen. In deze subgroep (E) gaat de verlenging van de algehele overlevingsduur overigens gepaard met slechts een bescheiden toename van de TTP. Dit laatste zou misschien verklaard kunnen worden doordat ziekteprogressie in de groep met lapatinib/capecitabine kennelijk minder sterk wordt vertaald in sterfte, of dat sterfte aan overige oorzaken relatief weinig voorkwam, in vergelijking met capecitabine monotherapie.

Indirecte vergelijking met tweedelijns-toepassing van trastuzumab+ chemotherapie. Bij indirecte vergelijking van de resultaten uit de subgroepenanalyse ten opzichte van trastuzumab lijken de patiënten uit groep E in enige mate vergelijkbaar te zijn met die uit het fase III onderzoek 'GBG 26/BIG 3-05'.⁸ In dit GBG 26 onderzoek werd trastuzumab/capecitabine als tweedelijns-behandeling vergeleken met capecitabine monotherapie bij patiënten die in de eerste lijn met trastuzumab en een taxaan waren behandeld. De werkzaamheid van trastuzumab/capecitabine was groter dan die van alleen capecitabine (ORR: 48 vs 27%; odds ratio: 2,5 [P=0,0115]) terwijl ook de duur van de mediane PFS (primaire parameter) significant langer was (8,2 vs 5,6 maanden; HR: 0,69 [95% BI: 0,48-0,97]; P=0,0338).⁸ De gecorrigeerde hazard ratio voor het verschil in PFS in een Cox regressiemodel was 0,66 (p=0,049). Deze resultaten voor trastuzumab/capecitabine lijken vergelijkbaar met die voor lapatinib/capecitabine.¹⁶⁻²⁰ Hoewel niet significant lijkt de behandeling met lapatinib/capecitabine ook te leiden tot een verlenging van de mediane overlevingsduur (25,5 vs 20,4 maanden).⁸ De auteurs van het GBG 26 onderzoek merken op dat vergelijking met het EGF100151 onderzoek sterk bemoeilijkt wordt door enkele belangrijke verschillen in opzet. De patiënten in het GBG 26 onderzoek met trastuzumab hadden slechts één eerdere lijn chemotherapie (capecitabine in overgrote meerderheid) gehad terwijl de patiënten in het EGF100151 onderzoek met meerdere regimes waren behandeld. In het GBG 26 onderzoek waren minder patiënten (ca. 70% vs 98%-99% in EGF100151) voorbehandeld met antracyclines.⁸ Voorts was het interval tussen de laatste behandeling met trastuzumab en start van de trial meestal langer bij het EGF100151 dan bij het GBG 26 onderzoek.

Verdere uitkomsten van fase III onderzoeken waarin tweedelijnscombinaties van trastuzumab en cytostatica met elkaar of met alleen chemotherapie zijn vergeleken, zijn niet beschikbaar. De resultaten van fase II onderzoeken bij patiënten met Her2-positieve borstkanker die met verschillende eerdere lijnen chemotherapie en waren behandeld, geven aan dat het effect van trastuzumab in combinatie met capecitabine of vinorelbine overeenkomt, of wat betreft mediane overlevingsduur beter is dan dat van lapatinib/capecitabine.³³⁻³⁸ In overeenstemming met de subgroepenanalyse in EGF100151 zijn deze behandelingen vooral effectief bij patiënten die nog maar één of twee keer eerder met chemotherapie waren behandeld (subgroep A).

De bevindingen van de exploratieve subgroepenanalyse wijken ten aanzien van de algehele overlevingsduur af van de analyse in de totale groep. De analyse is niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift of in het EPAR. De subgroepenanalyse is niet vooraf gespecificeerd, zodat toevalsbevindingen niet zijn uitgesloten. De subgroepen C t/m E zijn zodanig gedefinieerd dat er

overlap mogelijk is en de effecten in de complementaire groepen (resterende patiënten buiten de subgroep) worden niet gegeven. Om deze redenen is de bruikbaarheid van de exploratieve subgroepenanalyses beperkt. Een definitieve conclusie ten aanzien van de effectiviteit van lapatinib/capecitabine in vergelijking met voortgezette toepassing van trastuzumab in combinatie met een middel als capecitabine of vinorelbine is niet goed mogelijk aangezien direct vergelijkend fase III onderzoek tussen lapatinib in combinatie met capecitabine en trastuzumab in combinatie met chemotherapie ontbreekt.

Indirecte vergelijking met chemotherapie na eerdere behandeling met antracycline, taxaan en trastuzumab en nadat voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol wordt geacht. De mediane PFS of TTP die bij patiënten met zowel Her2-positieve als Her2-negatieve borstkanker met capecitabine of vinorelbine monotherapie na eerdere toepassing van antracycline, taxaan en trastuzumab, nadat voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol wordt geacht, wordt bereikt, loopt in diverse onderzoeken uiteen van 2,5 tot 5 maanden (tabel 3). De uitkomsten van het EGF100151 onderzoek verschillen hier weinig van, zoals in de eerdere beoordeling reeds door de CFH is vastgesteld.²² Ook de uitkomsten van de exploratieve subgroepenanalyses geven aan dat bij zwaar voorbehandelde patiënten (groepen B en D) het combineren van lapatinib met capecitabine geen toegevoegde waarde heeft.¹⁸⁻²⁰

Tabel 3. Resultaten onderzoeken met capecitabine en vinorelbine monotherapie bij gemetastaseerde borstkanker na eerdere behandeling met antracycline, taxaan en trastuzumab.

Geneesmiddel/ Onderzoek	Patiënten (NITT); Her2 status	ORR (%)	ORR + SD (%)	TTP (95% BI) in maanden	PFS (95% BI) in maanden	OS (95% BI) in maanden
Capecitabine^a						
Cameron et al. 2008 ¹⁷	201; Her2+	14	43	4,3	3,1	15,3
Pajk et al. 2008 ²³	23 ; Her2+/2-	9	--	--	2,8	9,3
Thomas et al. 2007 ²⁴	377 ; Her2+/2-	14	30	--	4,1 (3,1 - 4,3)	--
Miller et al. 2005 ²⁵	230; Her2+/2-	9	--	--	4,2	14,5
Fumoleau et al. 2004 ²⁶	126 Her2+/2-	28	--	4,9 (4,0 - 6,4)	--	15,2 (13,5 - 19,6)
Reichardt et al. 2004 ²⁷	163; Her2+/2-	15	62	3,5 (2,8 - 4,1)	--	10,1 (8,2 - 11,5)
Blum et al. 2001 ²⁸	74 Her2+/2-	26	57	3,2 (2,3 - 4,3)	--	12,2 (8,0 - 15,3)
Blum et al. 1999 ²⁹	162 ; Her2+/2-	20	60	3,1	--	12,6
Vinorelbine^b						
Pajk et al. 2008 ²³ (V2)	24; Her2+/2-	12,5	--	--	2,6	11,0
Martín et al. 2007 ³⁰ (V2)	125 ; Her2+/2-	26	--	--	4,0 (2,9 - 5,1)	16,4 (11,6 - 21,0)
Keller et al. 2004 ³¹ (week)	151; Her2+/2-	12	40	--	2,5	9,0
Jones et al. 1995 ³² (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.

^a dosering capecitabine: 2.500 mg/m²/dag.

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

*Vervolgonderzoek.*²¹ In de finale analyse in cohortvorm (bewijs klasse B) van het EGF 100151 onderzoek is de follow-up voltooid van het cohort dat is ontstaan na het verbreken van de randomisatie en het toelaten van cross-overs. Deze traden uiteindelijk op bij 18% van de patiënten met capecitabine monotherapie ofwel 9% van de totale groep. Door de eventuele overstap van capecitabine monotherapie op de combinatie lapatinib/capecitabine zou statistische verdunning kunnen optreden op een eventueel behandelingseffect van lapatinib. Verschillende analysetechnieken zijn gebruikt om voor deze verdunning (confounding in de richting van geen effect) door cross-over in de analyse te corrigeren. Onder andere is het effect van cross-overs als tijdsafhankelijke covariaat meegenomen en er is gecorrigeerd voor conditie van de patiënt (ECOG performance score), aanwezigheid van levermetastasen en aantal metastasen. In sommige analyses is een significant en klinisch relevant effect van de behandeling gevonden (hazard ratio van 0,8 en mediaan overlevingsvoordeel variërend van 2,3 à 4 maanden). In andere analyses werd echter geen

significant of een borderline significant effect gevonden, bijvoorbeeld wanneer de follow-up werd gecensord op het moment van de cross-over. De auteurs beschouwen de gecensorde analyse als 'conservatief', omdat patiënten die overleden na de cross-over werden gecensord, hetgeen volgens de auteurs de capecitabine-arm potentieel bevoordeelt. De auteurs concluderen dat ondanks onvoldoende power om aanvankelijk een significant overlevingsvoordeel te detecteren (in verband met vroegtijdige beëindiging van de trial en cross-overs), deze bijgewerkte analyse een trend bevestigt in de richting van een voordeel ten aanzien van de OS in de lapatinib/capecitabine-arm.

Conclusie: Bij de groep patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde Her2 positieve borstkanker die eerder met ten minste twee voorafgaande lijnen chemotherapie (waaronder een antracycline en/of een taxaan) en met ten minste één behandelijn met trastuzumab zijn behandeld, is gunstigere effectiviteit ten opzichte van trastuzumab (al dan niet in combinatie met een middel als capecitabine) niet aangetoond. Direct vergelijkend fase III onderzoek ontbreekt en de indirecte vergelijking is vanwege grote verschillen in opzet en populatie met het enige fase III onderzoek naar trastuzumab in combinatie met capecitabine, onvoldoende bruikbaar. Zoals vastgesteld in de eerdere beoordeling in 2009, is in de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde en gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker die eerder waren behandeld met (ten minste) een antracycline, een taxaan en trastuzumab en nadat voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol wordt geacht, de combinatie lapatinib/capecitabine niet effectiever dan monotherapie met een middel als capecitabine of vinorelbine. In een gepubliceerd observationeel onderzoek gebaseerd op de verdere vervolggegevens van het fase III-onderzoek is een trend beschreven in de richting van een 2-4 maanden langere algehele overlevingsduur met lapatinib/capecitabine ten opzichte van capecitabine. Het verschil in overleving was in sommige analyses significant, in andere niet.

4.b. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van lapatinib/capecitabine zijn gastro-intestinaal (braken, misselijkheid, diarree, verstopping, buikpijn en (mond-)slijmvliesontsteking) en dermatologisch: handvoetsyndroom, huiduitslag (waaronder acneïforme dermatitis) en nagelontstekingen.^{13,39,40} De diarree kan tot ernstige uitdroging leiden, wat in enkele gevallen tot secundair nierfalen heeft geleid. Ook veroorzaakt lapatinib/capecitabine zeer vaak eetlustgebrek, vermoeidheid en (spier-)pijn. Hepatotoxiciteit trad op bij >1% en interstitiële longziekte bij 0,1-1% van de behandelde patiënten.^{12,13}

Het handvoetsyndroom is een kenmerkende door capecitabine bij ongeveer 50% van de patiënten veroorzaakte bijwerking.^{12,13,39} 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.^{12,13,39} Met uitzondering van cardiale bijwerkingen leidde ook het combineren van capecitabine met trastuzumab niet tot wezenlijke veranderingen in het bijwerkingenprofiel.⁸

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 leverfunctiewaarden.⁴¹

Omdat de Her2 een rol speelt bij het ontstaan van cardiale disfunctie zou het gebruik van Her2-selectieve proteïnekinaseremmers 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.^{12,13,16} In tegenstelling tot de toepassing van alleen capecitabine werd tijdens het gecombineerde gebruik van trastuzumab en capecitabine bij 5% (4/75) van de patiënten een ernstige cardiale bijwerking waargenomen. Een vermindering van de LVEF trad bij één patiënt op.⁸

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 en trastuzumab 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 EGF100151 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 (ernstige bijwerkingen, symptomen) en van met de EQ-5D vragenlijst berekende utiliteiten, de kwaliteit van leven tot uiting wordt gebracht.^{42,43} Volgens deze methode was op basis van de resultaten van de tweede interimanalyse (tabel 1) de kwaliteit van leven bij met de combinatie behandelde patiënten significant beter dan bij met alleen met capecitabine behandelde patiënten.⁴³

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 lapatinib/capecitabine.

Trastuzumab (alleen of in combinatie met een taxaan) is in sinds 2001 geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker. In 2005 is deze registratie uitgebreid tot de adjuvante behandeling van vroege Her2-positieve borstkanker.³

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 behandel niveaus]) en gemetastaseerde borstkanker.³⁹

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).⁴¹

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

4.e. Toepasbaarheid

Bij lapatinib is vanwege een verhoogde bloedspiegel voorzichtigheid geboden bij matige tot ernstige leverfunctiestoornissen. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een aanbeveling te doen over dosisaanpassing. Tijdens de behandeling wordt geadviseerd de leverfunctie te controleren.^{12,13} Er is geen ervaring met het gebruik van lapatinib bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Evenals bij trastuzumab³ is voorzichtigheid geboden bij een verminderde linkerventrielfunctie (LVEF). De LVEF dient voorafgaand aan de behandeling binnen de normaalwaarden liggen. Tijdens de behandeling is regelmatige controle noodzakelijk. Bij een daling van de LVEF onder de ondergrens van de normaalwaarde mag lapatinib niet verder worden gebruikt.^{12,13} Vanwege het frequente optreden van diarree wordt een profylactische behandeling met anti-diarreemiddelen aanbevolen.¹² Door CYP3A4 inductoren en remmers kan de bloedspiegel van lapatinib respectievelijk worden verlaagd en verhoogd. Ook van digoxine is een toename in plasmaconcentraties (oppervlak onder de curve ofwel AUC) bij gelijktijdig gebruik van lapatinib waargenomen.¹³ Gelijktijdige intraveneuze toediening van paclitaxel verhoogde de blootstelling aan paclitaxel met 23% doordat lapatinib de enzym CYP28C en/of Pgp remt.¹³ Bij gelijktijdige toediening van docetaxel werd een toename in docetaxel-geïnduceerde neutropenie waargenomen.

Voor opname van lapatinib is een lage pH vereist. Door voedsel kan de opname van lapatinib uit de darm sterk worden verhoogd.¹³

Bij monotherapie dient capecitabine met voedsel te worden ingenomen.³⁹ Capecitabine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige lever- of nierfunctiestoornis en/of een ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie.³⁹

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 infecties.⁴¹

Capecitabine en lapatinib worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.^{12,39} Voor alle middelen wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding ontraden.^{12,39,41}

Conclusie: de toepasbaarheid van lapatinib/capecitabine is vergelijkbaar met die van trastuzumab/capecitabine en met die van een middel als capecitabine of 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. Lapatinib dient iedere dag te worden gebruikt. De dosering van capecitabine in deze combinatie is 1000 mg/m² elke 12 uur (de eerste 14 dagen van een 3-wekelijkse cyclus). Ook van capecitabine moeten er dagelijks een flink aantal tabletten (6/7 x 500 mg) worden ingenomen.

In combinatie met capecitabine (2500 mg/m² [2x dgs 1.250 mg/m²], de eerste 14 dagen van een 3-wekelijkse cyclus) wordt trastuzumab éénmaal per drie weken (6 mg/kg) intraveneus toegediend.⁸ Capecitabine als monotherapie (2500 mg/m², de eerste 14 dagen van een 3-wekelijkse cyclus) heeft als voordeel dat er minder tabletten hoeven te worden ingenomen en dat doseringsschema eenvoudiger is (12,37). Vinorelbine (25-30 mg/m²) wordt éénmaal per week intraveneus toegediend.^{18-20,41}

Conclusie: een behandeling met capecitabine in combinatie met lapatinib heeft geen voordelen boven capecitabine monotherapie. Er is een voordeel ten opzichte van behandelingen die (gedeeltelijk) intraveneus worden toegediend, zoals trastuzumab en vinorelbine, vooral in de thuissituatie.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De kosten worden in meer detail in de kostenconsequentieraming (KCR) besproken.

5.b. Bijzonderheden

Lapatinib is voorwaardelijk geregistreerd^{12,13} 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-arm.¹³ Het positieve effect van de lapatinib/capecitabine op de ontwikkeling van hersenmetastasen werd niet in de registratie opgenomen en dient in een prospectief onderzoek te worden bevestigd (zie ook 5b.).⁵

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van lapatinib

6.a. Claim van de fabrikant

Volgens de fabrikant heeft de combinatie lapatinib/capecitabine een duidelijk klinisch effect bij patiënten met Her2-positieve 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 lapatinib/capecitabine te overwegen. Dit geldt voor zowel de tweede- als de derdelijnstoepassing van lapatinib/capecitabine. De fabrikant stelt dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde.

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

Bij progressie wordt de behandeling met trastuzumab tegenwoordig steeds vaker voortgezet in combinatie met een middel als capecitabine of vinorelbine. Van deze niet geregistreerde tweede- en verderelijnbehandelingen zijn fase III onderzoeksgegevens maar in zeer beperkte mate beschikbaar. Ook is lapatinib/capecitabine nog niet direct in fase III onderzoek vergeleken met de verschillende trastuzumabcombinaties. Aan een exploratieve subgroepenanalyse naar het aantal voorafgaande behandelingslijnen en trastuzumab waren beperkingen verbonden: de analyse was niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift of het EPAR en de subgroepen waren niet vooraf gespecificeerd. Het verloop van de behandelingen week af van het in Nederland gebruikelijke behandeltraject. Om deze redenen zijn geen conclusies mogelijk ten aanzien van de vergelijking tussen lapatinib en (tweede- of laterelijnstoepassing van) trastuzumab eventueel in combinatie met een middel als capecitabine of vinorelbine.

Bij patiënten met lokaal gevorderde en gemetastaseerde Her2-positieve borstkanker die behandeld waren met trastuzumab en in meerderheid met drie of meer lijnen chemotherapie waaronder een antracycline en een taxaan, laat lapatinib in combinatie met capecitabine ten opzichte van capecitabine monotherapie een significante verbetering zien van de TTP en de PFS. Het verschil in de mediane overlevingsduur is beperkt en niet significant. In een gepubliceerd observationeel onderzoek gebaseerd op de verdere vervolggegevens van het fase III-onderzoek is een trend beschreven in de richting van een 2-4 maanden langere algehele overlevingsduur met lapatinib/capecitabine ten opzichte van capecitabine. Het verschil in overleving was in sommige analyses significant, in andere niet. Lapatinib/capecitabine geeft een grotere kans op diarree dan capecitabine monotherapie, maar de bijwerkingen zijn verder vergelijkbaar. Lapatinib en capecitabine worden oraal toegediend, trastuzumab intraveneus. Naar het oordeel van de CFH zijn er voldoende argumenten om te veronderstellen dat de behandeling met een combinatie van lapatinib en capecitabine gelijkwaardig is aan monotherapie met capecitabine of vinorelbine. Er is echter onvoldoende bewijsgrond om aan te nemen dat de combinatie met capecitabine een meerwaarde heeft in vergelijking met monotherapie met capecitabine of vinorelbine.

7. CFH-advies

Lapatinib/capecitabine heeft geen plaats als alternatief voor voortgezette behandeling met trastuzumab eventueel in combinatie met een middel als capecitabine, omdat daarvoor onderzoeksgegevens ontbreken. Bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij tumoren met Her2-overexpressie bij patiënten die eerder met een antracycline, een taxaan en trastuzumab zijn behandeld, nadat voortgezette behandeling met trastuzumab niet meer zinvol wordt geacht, heeft lapatinib in combinatie met capecitabine een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van monotherapie met een middel als capecitabine of vinorelbine.

8. Literatuur

1. Databank VIKC, www.ikcnet.nl, 2009.
2. Richtlijn behandeling van het mammacarcinoom. CBO, Utrecht, 2008 (www.cbo.nl/product/richtlijnen).
3. 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.
4. 1B-tekst trastuzumab (Herceptin®)(rev. 11 dd 19-12-2008). CHMP/EMA, Londen, 2010. (www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptin.htm).
5. NCCN Practice Guidelines in Oncology - Invasive Breast Cancer. V1-2010 (www.nccn.org).
6. Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20:15-18.

7. Santoro A, Gullo G. Trastuzumab beyond progression: a challenge to translational oncology? *Ann Oncol* 2010; Aug 23. [Epub ahead of print] (Editorial)
8. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maateense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with Her2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment; the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 2008; 26: 1025.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 1B-tekst lapatinib (Tyverb®)(rev. 2 dd 02-12-2009). CHMP/EMA, Londen 2008. (www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tyverb/tyverb.htm).
13. EPAR lapatinib (Tyverb®)(rev. 2 dd 02-12-2009). CHMP/EMA, Londen, 2009. (www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tyverb/tyverb.htm).
14. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
15. 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. CHMP/EMA, Londen, 2008 (www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm).
16. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (26): 2733-2743 (Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Apr 5;356(14):1487.)(+ comment on persistent effect trastuzumab & author reply: *NEJM* 2007; 356:1471-1472).
17. 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; 112:533-543.
18. Frampton JE. Lapatinib. A review of its use in the treatment of Her2-overexpressing trastuzumab-refractory, advanced or metastatic breast cancer. *Drugs* 2009; 69:2125-2148.
19. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (UK). Specific Obligation SO-001: Report of an updated analysis of survival to 01 October 2008 for study EGF100151 regarding the conditional marketing authorization for Tyverb (lapatinib) tablets 250 mg. EMEA/H/C/795, 2008 Nov 1. (Dossierref. 29)
20. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with Her2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. EGF100151 Additional Analyses Final Approval7-7.doc 1-33(dossierref. 22/ dossierref Appendices – Appendix 2: EGF100151 Sub-group analyses)
21. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010 ; Aug 24. [Epub ahead of print]
22. Farmacotherapeutische rapport lapatinib (Tyverb®) bij de indicatie gemetastaseerde Her2+ borstkanker na falen van trastuzumab. CVZ, Diemen 2009. (www.cvz.nl)
23. Pajk B, Cufer T, Canney P, et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast* 2008;17:180-185.
24. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25:5210-5217.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8:219-225 (+ comment 187-189).
31. 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.
32. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2567-2574.
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. 1B-tekst capecitabine (Xeloda®; rev 11 dd 05-12-2008). EMEA, London 2008. (www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xeloda/xeloda.htm).
40. Capri G, Chang J, Chen S-C, et al. An Open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. Ann Oncol 2010; 21: 484-480.
41. 1B-teksten vinorelbine. CBG, Den Haag (www.cbg-meb.nl/cbg/nl).
42. Revicki DA, Feeny D, Hunt TL, 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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 27 september 2010.

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.

De CFH heeft vastgesteld dat lapatinib niet kan worden opgenomen op bijlage 1A en daarom in principe in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutische rapport is de CFH van oordeel dat lapatinib/capecitabine als tweede- of verderelijnsbehandeling een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van trastuzumab in combinatie met chemotherapie, en dat lapatinib/capecitabine als laatstelijnsbehandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van middelen als capecitabine en vinorelbine. Om in aanmerking te komen voor opname van lapatinib als laatstelijnsbehandeling in het GVS bij gelijke waarde dient de opname niet tot meerkosten te leiden. In deze kostenconsequentieraming wordt bepaald in hoeverre de combinatie van lapatinib en capecitabine leidt tot meerkosten in GVS in vergelijking tot monotherapie met capecitabine.

2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze KCR combineert de berekeningen van de fabrikant met de berekeningen van de CFH en beschouwt daarbij alleen de veranderingen in kosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Kosten voor het gebruik van intramurale middelen zoals trastuzumab en vinorelbine zullen daarom niet verder in deze KCR worden meegenomen.

Aantallen patiënten

Op basis van de meest recente gegevens uit de Nederlandse kankerregistraties (www.ikcnet.nl, 2008) kan worden vastgesteld dat er jaarlijks 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 77% van deze patiënten alsnog in aanmerking komt voor de tweedelijnsbehandeling (418 patiënten) en 57% (238 patiënten) van deze tweedelijnsbehandeling voor een derdelijnsbehandeling. Deze laatste groep komt het meest overeen met de door de CFH benoemde groep van laatstelijns patiënten. Dat zijn de patiënten waarvoor de CFH voor de combinatie van lapatinib en capecitabine een gelijke waarde heeft vastgesteld ten opzichte van capecitabine monotherapie.

Kosten van gebruik

In de berekening maakt de CFH de aanname dat gebruik van capecitabine niet verschilt tussen de combinatie met lapatinib en de monotherapie. Om die reden zullen de kosten van capecitabine niet verder in deze berekening worden opgenomen.

De fabrikant heeft de kosten van het gebruik van lapatinib op een aantal aannames berekend:

1. behandelduur is 27 weken;
2. één receptregel per drie weken;
3. AIP is €2541 (na clawback);
4. receptregelvergoeding is €7,28;

De berekende totale kosten per patiënt zijn volgens de fabrikant (tabel 1) op pagina 49 van het dossier voor lapatinib €17.219.

De CFH is echter uitgegaan van de medicijnkosten zoals die op basis van www.medicijnkosten.nl worden berekend:

1. op basis van 27 weken behandeling zal de patiënt in het totaal $27 * 7 * 5 = 945$ tabletten ontvangen;
 2. volgens www.medicijnkosten.nl zijn de kosten exclusief receptregelvergoeding, maar inclusief BTW €18.224.
 3. een receptregel per 4 weken, dat betekent 7 receptregels. Dat zijn $7 * €7,28 = €51$.
- De CFH komt uit op een totaal aan kosten van €18.275.

Conclusie: De totale kosten van de behandeling met lapatinib zijn volgens de CFH €18.275 en iets hoger dan de door de fabrikant geschatte kosten.

3. Kostenconsequentieraming

Marktpenetratie

De fabrikant heeft geschetst dat in een periode van drie jaar tot 75% van de in aanmerking komende patiënten met de combinatie van lapatinib en capecitabine worden behandeld. De CFH volgt de schatting van de marktpenetratie van de fabrikant. Daarbij moet worden opgemerkt dat de CFH hierbij alleen uitgaat van de patiënten die in aanmerking komen voor de laatstelijsbehandeling (n=238) en dat in het eerste jaar (2010) slechts een beperkte marktpenetratie plaatsvindt.

De marktpenetratie ziet er als volgt uit:

Tabel 1: Het geschatte aantal patiënten en totale meerkosten tot 2013

	2010	2011	2012	2013
marktpenetratie	10	25	50	75
aantal patiënten	24	60	119	179
kosten per patiënt	€18,275	€18,275	€18,275	€18,275
Totale meerkosten	€438.600	€1.096.000	€2.174.725	€3.271.225

Raming

Opname van lapatinib in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten lopen op tot €3.3 miljoen op jaarbasis in 2013. De opname van lapatinib in het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De kans op off-label gebruik van lapatinib is aanwezig waarbij lapatinib niet alleen als laatstelijs maar ook als tweedelijs- en verderelijsbehandeling wordt ingezet, waarvoor de CFH nu een minderwaarde heeft vastgesteld. In dat geval kunnen de meerkosten voor het GVS meer dan verdubbelen gezien het aantal patiënten (n=418) in deze lijnen van behandeling in vergelijking tot het aantal patiënten in de laatstelijsbehandeling (n=238).

4. Conclusies

Opname van lapatinib als laatstelijsbehandeling in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen circa €3,3 miljoen op jaarbasis. Onzekere factor in deze KCR betreft de vraag in hoeverre lapatinib met capecitabine in de toekomst ook als tweedelijs- en verderelijsbehandeling wordt ingezet.

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.